d
d
b
c
d
c
b
Patologia generale
Alessandro Lustig

PATOLOGIA GENERALE

PATOLOGIA GENERALE

DEL

Dott. ALESSANDRO LUSTIG
Professore ordinario di Patologia generale nel R. Istituto di Studi Superiori
Pratici e di Perfezionamento in Firenze

VOLUME PRIMO

Con 143 figure nere e colorate

MILANO
SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA
Via Disciplini 15 - Gall. De Cristoforis, 54
1901

PREFAZIONE

Allorchè il chiarissimo collega Dr. Luigi Bufalini, a nome della Società Editrice Libraria, mi invitò a scrivere un trattato di Patologia generale, io rimasi a lungo perplesso ed incerto innanzi di accettare tale onorevole incarico, poichè mi apparivano chiaramente le gravi difficoltà che avrei incontrate nel condurre a termine l'ardua impresa; ma infine cedetti alle vive e cortesi insistenze.

I colleghi e i lettori tutti, alla cui benevolenza io mi affido, giudichino se, assumendomi il difficile compito, io abbia troppo presunto di me; credo però che un tale mio ardimento sarà, almeno in parte, giustificato dalla grande necessità che ognuno di noi sente di un trattato che riassuma ed illustri, in una sintesi compendiosa, il vasto e mirabile movimento scientifico compiutosi, in questi ultimi anni, nel campo della Patologia generale; necessità nella quale convengono molti altri miei egregi colleghi, e conveniva il compianto prof. Giulio Bizzozero, il più illustre e benemerito dei patologi italiani.

Invero brevi trattati, in ispecie tedeschi, non mancano nella letteratura della Patologia, ma in essi, a mio giudizio, più che altro si espone la parte generale dell'Anatomia Patologica, sicchè mentre vi hanno largo sviluppo gli studi istologici, vi sono quasi del tutto trascurati gli altri argomenti essenziali della Patologia generale.

Io ho dunque cercato di soddisfare con questo libro ai bisogni degli studiosi, che frequentano le scuole di medicina, e anche di quelli che, pur avendole da tempo abbandonate, sentono tuttavia vivo il desiderio di conoscere e di seguire, tra l'affaccendarsi delle pratiche quotidiane, il sorgere e il dibattersi dei nuovi pro-

blemi che agitano oggidì la fisiopatologia, di cui, nell'Introduzione, ho cercato appunto di segnare i limiti ed il fine.

Seguendo questi criteri, nella seconda parte ho esposto compiutamente, comecchè in guisa riassuntiva, le dottrine sulla immunità è sulla eredità, e alla Patologia cellulare ho voluto fosse dedicata un'ampia trattazione per cura del prof. Gino Galeotti della R. Università di Cagliari, mio allievo carissimo, il quale si è per mia iniziativa e con speciale amore occupato di questi studi, seguendo un indirizzo del tutto moderno. Così pure nell'esporre, con una certa ampiezza, la fisiopatologia del sistema sanguigno ho reputato opportuno di dare un insolito sviluppo alla trattazione del sistema linfatico, come quello che, negli ultimi anni, si riconobbe di singolare importanza nello svolgersi delle varie funzionalità degli organismi sani e malati.

Nel secondo volume, ormai in corso di stampa e di mole non superiore al primo, ho dato dapprima breve, ma, come spero, chiara notizia anche delle antiche dottrine sulla inflammazione, e non ho trascurato le recentissime teoriche sulla patogenesi e sulla etiologia dei neoplasmi. Segue, breve e sintetica, la parte che comprende la patologia generale della digestione e della respirazione: adeguato svolgimento invece ho dato alla patologia del ricambio materiale e particolarmente alle autointossicazioni, di solito fin qui trascurate nei trattati di Patologia generale. Riassunte le nozioni più notevoli intorno alla fisiologia patologica degli organi ghiandolari a secrezione interna, e assegnata loro la dovuta importanza nelle complesse funzioni dell'organismo, ho concesso acconcio svolgimento alla patologia della economia calorica, e specialmente alla febbre, e alle varie teoriche che ad essa si riferiscono, chiudendo finalmente il mio lavoro con una trattazione, che ad altri parrà forse anche troppo ampia, della etiologia e della patologia generale delle malattie infettive.

Nel corso del libro mi è accaduto sovente di richiamare nozioni di anatomia e di fisiologia, il che ho fatto, ma sempre assai brevemente, presumendo nel lettore una sufficiente conoscenza di queste discipline fondamentali, e così pure ho spesso semplicemente ricordato alcuni metodi di ricerca, senza esporli nei loro particolari. Nella bibliografia ho parimenti dovuto assai limitare le citazioni, raccogliendo, in fondo ad ogni capitolo, i materiali bibliografici più necessari per guidare gli studiosi a più ampie ricerche intorno a certe interessanti questioni, a certi problemi ancora insoluti, che io stesso qua e là ho segnalato.

Per riguardo alle illustrazioni ho cercato, fin dove mi era possibile, di attenermi a disegni tratti da preparati eseguiti nel mio laboratorio e da me stesso osservati. Questa è la ragione per cui con una certa larghezza sono state riprodotte figure, che si riferiscono a lavori compiuti, in ispecie dai professori A. Trambusti (Palermo), G. Galeotti, ed altri miei collaboratori ed allievi. Molte altre figure furono appositamente disegnate dal giovane ed egregio pittore signor Alberto Zardo di Firenze: a questo proposito debbo dire che la Casa Editrice, con raro esempio di larghezza editoriale, non mi impose limiti nella riproduzione delle figure, che fu spesso cosa lunga e dispendiosa. Anche ringrazio qui pubblicamente il Dr. Bufalini, che prodigò zelo e intelligenza alla buona riuscita dell'impresa, e ai dottori A. Herlitzka, E. Zardo, N. Tiberti e A. Franchetti per la loro cooperazione, il primo nel raccogliere qualche dato bibliografico e gli altri nella correzione delle bozze.

Firenze, aprile 1901.

ALESSANDRO LUSTIG.

INDICE

PARTE III.

Patologia cellulare.

PARTE IV.

Patologia generale del sistema sanguigno.

PARTE V.

Patologia generale del sistema linfatico.

INTRODUZIONE
allo studio della patologia

La *patologia*, detta altrimenti anche *nosologia*[1]), è quella dottrina che tratta delle alterate funzioni e delle modificazioni grossolane e minute nella struttura degli organismi viventi. La *patologia* costituisce la principale base di un elevato, illuminato e saggio esercizio dell'arte medica.

Di questa scienza biologica son corredo e insieme preparazione necessaria la conoscenza dei corpi chimici e delle teorie chimiche, delle forze fisiche e dei fenonemi generali della vita animale e delle piante, lo studio della composizione e distribuzione dei tessuti elementari nell'organismo animale e umano, e delle loro speciali capacità fisiologiche; l'embriologia è parimenti anch'essa divenuta un aiuto potente alla spiegazione di molti fenomeni morbosi della vita intra- ed extra-uterina.

Nè meno vasto è il campo particolare e proprio della patologia; per cui si è sentita la necessità di partirlo e dividerlo: l'*eziologia*[2]) quindi ricerca le cause che in genere sono capaci di alterare la funzione e spesso anche la struttura di un organismo — la *patogenesi*[3]) determina il meccanismo d'azione di coteste cause perturbatrici — nella *morfologia patologica* si raccolgono i risultati analitici delle alterazioni di forma e di struttura cellulare, provocate dalle diverse cause morbigene, mentre cômpito della *fisiopatologia* è di osservare e provocare alla sua volta le reazioni funzionali morbose dell'organismo — e la *sintomatologia*[4]) infine esamina i fenomeni oggettivi, prende nota di quelli soggettivi, e li mette in rapporto con l'intero quadro morboso.

Una divisione più comprensiva è quella che distingue la *patologia* in *generale* e *speciale*: la *patologia speciale* scopre e studia analiticamente i fenomeni vari, che accompagnano le singole malattie proprie dell'uomo e degli animali: la *patologia generale* cerca ed espone le leggi generali che

---

[1]) πάθος (πάσχειν), νόσος = malattia, λόγος = discorso.
[2]) αἰτία = causa, λόγος = discorso.
[3]) πάθος = malattia, γένεσις = origine.
[4]) σύμπτωμα da συμπίπτω = coincido.

determinano i disturbi funzionali dell'organismo ammalato. Tutte e due presuppongono, è quasi inutile dirlo, la conoscenza delle leggi generali e speciali secondo cui avvengono le funzioni normali degli esseri viventi, elementari e complessi.

Non sarà mai possibile di comprendere interamente la natura intima di un dato disturbo della vita fisiologica, nè di stabilirne il decorso e la durata o di rilevare il nesso causale tra le modificazioni di forma degli elementi cellulari ed il disturbo funzionale medesimo, finchè ignoreremo la causa che lo ha determinato e il modo d'agire di questa causa sull'organismo sofferente. Questo lavoro, di analisi ad un tempo e di sintesi, ben di rado può farsi dalla semplice osservazione dell'organismo malato o dall'esame delle alterazioni anatomiche che possono verificarsi negli organi o nei tessuti del cadavere; occorre il più spesso, e può dirsi quasi sempre e unicamente, l'esperimento.

Diceva il Virchow cinquant'anni addietro, che la *fisiologia patologica*, come con molta proprietà usa anche chiamarsi la patologia, ha dinanzi due vie: la clinica e l'esperimento, e di queste la seconda, quella dell'esperimento, conduce ad un più largo e più completo campo di osservazione. La fisio-patologia non è disciplina, egli aggiungeva, la quale scaturisca dall'anatomia patologica, che si occupa del materiale morto, o si formi addirittura sulle basi di essa, nè è opera della speculazione o dell'ipotesi e dell'arbitrio e della convinzione personale: sì bene deriva la sua origine ed il suo sviluppo interamente e soltanto dai fatti e dall'esperimento.

L'*anatomia patologica* -- quale dottrina della struttura del corpo umano in condizioni morbose — dette principio all'accertamento di molti e notevoli fenomeni, ma si arrestava naturalmente alla constatazione delle alterazioni anatomiche. Seguì quindi la *fisiopatologia* che, valendosi di tutto il ricco materiale che le avevano preparato l'anatomia patologica e la medicina pratica, studiò e determinò il meccanismo funzionale degli organi nella alterata loro forma; e per le osservazioni cliniche e per gli esperimenti su animali, trovò modo di risolvere tanti problemi e tante questioni, che l'anatomia patologica e la medicina pratica stesse avevano posto. Così oggi conosciamo ben più chiaramente le alterazioni funzionali del sangue e della circolazione sanguigna, e quelle, altrettanto importanti, della secrezione, della respirazione e della nutrizione; ed in seguito a queste cognizioni abbiamo dovuto modificare, se non addirittura trasformare, le dottrine della essudazione e delle metamorfosi dell'essudato, della attività nervosa e muscolare, e molte altre ancora non meno importanti, delle quali discorreremo più innanzi.

La fisiopatologia era, alla metà del secolo nostro, appena sul suo nascere, mentre la fisiologia si era già formata a scienza pura e indipendente. Fin d'allora il Virchow affermava dover la fisiologia porre davanti alla fisio-

patologia i quesiti da risolvere; e per mezzo di quest'ultima indicare il modo di colmare le grandi e numerose lacune che esistevano ed esistono nella medicina pratica. Fisiologia e medicina sono oggi scienze sorelle, che lavorano con unità d'intendimenti, e l'una ha dato all'altra non pochi principii generali e leggi fondamentali, e suggeriti metodi sperimentali di una grandissima utilità. Tra esse procede la fisio-patologia, che, come abbiamo detto, è anch'essa scienza di esperimenti.

Ma non tutti i problemi della patologia possono esser risoluti dall'esperimento, nè sempre le alterazioni provocate dalla volontà dello studioso, artificialmente quindi, producono i medesimi effetti che quelle sopravvenute di natura; ed anche sarebbe errore grossolano identificare coi fenomeni della patologia umana i resultati di esperimenti fatti su animali, o di estendere a tutti gl'individui della medesima specie i resultati che si sono ottenuti da un solo individuo, o a tutte le diverse specie animali quelli che si ebbero da una sola. Quindi la *patologia generale* non deve restringersi in un ambito angusto d'osservazione, ma essere una scienza eminentemente comparativa.

I meccanismi dei disturbi che avvengono nelle funzioni e nella struttura degli organi non possono determinarsi se non dopo aver indagato, con tutti i metodi e le risorse della osservazione (accompagnando l'indagine con una fine critica di analisi), i fenomeni morbosi che sono propri di un dato disturbo e di una data modificazione degli organismi elementari, fino a quelli più complessi vegetali e animali.

Questa tendenza a studi comparativi è generale ai nostri tempi in tutte le scienze, nè doveva sottrarvisi la nostra. Giustamente oggi si ammette che i fenomeni fondamentali, elementari della vita siano identici per tutte le cellule; costituiscano esse organismi unicellulari o compongano gli animali superiori; perciò si studiano direttamente nelle cellule i processi che si svolgono nella vita normale, e analogamente quelli della vita anormale. Ed è a sperare che il metodo di vivisezione degli esseri unicellulari, che da poco hanno posto in opera il Gruber, il Balbiani e l'Hofer, come ha dato buoni frutti nel campo della fisiologia, così non abbia a fallire in quello della fisiopatologia cellulare.

L'osservazione diretta al microscopio di esseri viventi ci ha portato a scoperte importanti: con essa, ad esempio, arrivammo a conoscere l'influsso esercitato da vari stimoli sulle cellule, ed a stabilire, fra l'altro, la relazione di causalità, che esiste fra stimoli chimici o meccanici o d'altra natura e un importante processo morboso dei tessuti, l'infiammazione.

Resultati non meno buoni e utili hanno dato i nuovi metodi della tecnica bacteriologica dopo la scoperta dei parassiti e dei rapporti loro con le malattie infettive: con adatti esperimenti abbiamo così potuto mettere in evi-

denza i processi intimi delle alterazioni cellulari e di quelle dei tessuti e degli organi, e dimostrare la loro importanza per la comparsa e lo sviluppo dei prodotti morbosi.

Il *metodo sperimentale* concede alla volontà dell'osservatore la scelta del luogo, del tempo e delle condizioni in cui un determinato processo patologico debba verificarsi; ciò che gli dà modo di allargare indefinitamente il suo campo di studio. Non è da ritenersi però che esso non sia scevro di inconvenienti e non possa talvolta essere la causa d'errori. Così negli animali in cui si provocano malattie sperimentali, si hanno talvolta alcune complicazioni: dolori, eccitamento, emorragie, ed altre ancora, le quali non si presentano quando il morbo li ha colpiti naturalmente; l'agente morbigeno nel più gran numero dei casi agisce con maggior vigore ed intensità nell'esperimento, che non nelle forme spontanee; per esaminare gli organi internati nelle cavità del corpo noi dobbiamo lederne ed alterarne altri: e via via tanti altri inconvenienti, che qui non è opportuno dire, intralciano la via alle ricerche ed alle osservazioni dello studioso. Ma rimane pur sempre vero che senza l'esperimento nessuna delle grandi conquiste positive, inoppugnabili, avvenute in questi ultimi decenni, avrebbe abbellita e rafforzata la scienza nostra.

Altri metodi di ricerca adopera la patologia, i quali ha comuni con la fisiologia: il metodo grafico, ad esempio, nello studio della attività cardiaca, della circolazione sanguigna, della respirazione, delle alterazioni funzionali, dei muscoli e dei nervi; ed altri ne ha, che pure appartengono all'anatomia ed alla chimica fisiologica. Si giova inoltre oggi, come nei tempi antichi, dell'osservazione diretta od indiretta al letto di malati, e ne trae elementi preziosi di progresso. Ma mentre gli antichi si limitavano alla osservazione sistematica dei fatti morbosi ed il loro studio si riduceva alla *sintomatologia*, gli studiosi moderni invece prendono in esame il malato col fine di conoscere la natura del male che lo affligge, traendo profitto da tutte le risorse che i nostri sensi, resi più acuti dalla pratica e dall'uso di istrumenti speciali, ci offrono. La medicina sarebbe ancora oggi sintomatica, senza i grandi progressi fatti dalla anatomia normale e patologica, dalla fisiologia e dalla fisio-patologia.

Abbiamo già accennato che l'*anatomia patologica* è una delle fonti dalle quali la patologia generale trae larga materia di studio e di sussidi: giova ricordare anche come codesta scienza producesse, fin dalla metà del secolo nostro, una vera rivoluzione nella medicina, distinguendo tante malattie che fino allora si ritenevano identiche, perchè presentavano sintomi analoghi. Il beneficio che ne derivò anche alla scienza di cui dobbiamo trattare in questo nostro lavoro è da ognuno facilmente compreso. E gliene derivano altri grandissimi ancora dalla chimica patologica, la quale ci fa conoscere, fra altro, le alterazioni del ricambio materiale.

Con tanti e così validi sussidi non può mancare alla scienza nostra uno sviluppo continuo e fecondo. Il medico colto, sperimentato nei mezzi tecnici che le scienze biologiche mettono a sua disposizione, ben di rado rimarrà ora inerte ed a disagio davanti a qualunque caso di malattia che gli si possa presentare, ma, attivo osservatore, saprà porre alla patologia sperimentale quesiti e questioni ognor nuove da studiare e da risolvere. Quarantatrè anni circa sono trascorsi, da quando il Virchow, nel bandire la sua guerra ad oltranza contro i *sistemi della medicina filosofica* e nel porre le basi di una medicina naturalistica e positiva, figlia del fatto e non della speculazione, faceva voti che spuntasse l'alba di una fisiologia patologica, la quale studiasse il decorso dei fenomeni morbosi e cercasse di determinare il modo di svolgersi delle funzioni vitali, mentre l'organismo è sofferente e si trova in condizioni insolite e patologiche. Accanto alla fisiologia normale, indipendente da essa, diceva il grande maestro, si sviluppi quella patologica, e non sorga quale sistema brillante o dottrina di probabilità o passatempo di ore scioperate, sì bene proceda lenta, opera sempre di lavoro costante e scientificamente sicuro. Egli non disse nel deserto; e può andare orgoglioso dell'opera sua e della sua scuola: nè il nuovo indirizzo della eziologia dei morbi infettivi può diminuirgli in alcun modo i meriti, nè offuscarne il lavoro. La patologia cellulare, la grande creazione dell'illustre tedesco, fu per un momento lasciata da banda, quasi dimenticata; allorchè, per usare una frase del Verworn, il momento psicologico della moda scientifica conduceva i patologi in altre direzioni: ma oramai si torna sulla via buona, poichè i patologi si sono presto avveduti che non basta conoscere i fenomeni vitali dell'organismo malato e le condizioni nelle quali essi sopravvengono, bensì è anche necessario indagare il meccanismo della vita nelle malattie. E per questo esaminiamo i fenomeni che si svolgono nelle cellule, dove soltanto hanno sede e loro origine prima tutte le manifestazioni della vita medesima.

Nel quale concetto la patologia precedette la fisiologia. Lo afferma un fisiologo, il Verworn: il quale non esita di accusare la scienza, di cui egli è tanto benemerito studioso e cultore, di svilupparsi appena ora da fisiologia degli organi a fisiologia cellulare, mentre il Virchow poneva già tanti anni or sono il principio cellulare come fondamento di ogni ricerca organica. Nella cellula non solo trovano il loro fondamentale substrato tutti i processi della vita fisiologica, ma anche hanno la loro determinazione quelli della vita patologica, di qualunque natura essi siano, o da qualsiasi causa prodotti. Ond'è savio, logico e largo criterio dei patologi odierni rivolgere la massima loro attenzione ed i loro studii più recenti alle cellule, che Virchow chiamò le unità della vita.

PARTE PRIMA

CAPITOLO I.

Cenni storici sullo sviluppo della patologia e del concetto di malattia.

Sin verso la metà del secolo nostro la malattia era considerata un ὄν, un corpo estraneo invadente il corpo dell'uomo: cioè la malattia era un vero parassita; e questa opinione ontologica ha riscontro ancor oggi nel linguaggio del popolo.

Fra le *varie dottrine* quella della *patologia umorale* è la più antica, e dominò per lunghi secoli nelle scienze mediche. Nell'epoca romana alla patologia umorale d'Ippocrate — la quale riteneva essere ogni malattia dovuta alle mescolanze irregolari (*crasi*) del sangue, del muco, della bile gialla e nera — si contrappose quella *solidale*, che invece alla contrazione e alla dilatazione dei pori dava la massima importanza; ma non ebbe gran seguito. La umorale, rafforzata da Galeno nel 2.° secolo dell'êra cristiana, continuò a prevalere con tutti i suoi dogmi fino al 1500.

Nel 1500 il Vesal (m. 1564) ed il Paracelso [1] (m. 1541) fecero, come si esprime il Virchow, *tabula rasa* di tutti quei dogmi: ma demolirono senza nulla edificare, e cento anni dopo, quando Harvey (m. 1658) scoprì la circolazione del sangue, potè quindi risorgere, per opera dei *iatro-meccanici* e dei *iatro-chimici*, la *patologia umorale delle discrasie*, che rimase tenace fino a pochi decenni da noi.

Al principio del secolo passato il Boerhaave (m. 1738) per primo dette alla patologia un indirizzo biologico, valutando giustamente le scoperte dei suoi contemporanei, e cioè quella della circolazione capillare del Malpighi (m. 1694), e dei corpuscoli del sangue fatta dal Leeuwenhoeck (m. 1723). Egli ebbe i suoi migliori scolari nel Haller, fisiologo (m. 1777), e nel Gaubius (m. 1780), che scrisse il primo trattato di patologia generale.

Contemporaneo al Boerhaave fu G. L. Stahl (m. 1734), che all'*Archaeus* di Paracelso sostituì l'*anima*, come è esposto nella sua *Theoria medicinae verae*, fondando così quello che si disse *animismo*. Egli non ebbe molti seguaci, poichè le idee del suo predecessore Glisson (m. 1677) sulla *irritabilità* della sostanza vivente cominciavano a prender campo. Il Glisson cercava nella *irritabilità* il principio efficiente della vita, ma non credeva tale proprietà esclusiva degli organismi viventi.

---

[1]) Paracelso chiamò *archaeus* lo spirito della vita; ogni singola parte del corpo aveva il suo *archaeus*. tutte erano sottoposte al *spiritus rector* o *archaeus maximus*.

Il Virchow, in alcuni suoi studi storici, avverte che le affermazioni del Glisson segnano il primo passo all'interpretazione, con intendimento fisico, dei fenomeni della vita, e da esse, secondo lui, trasse origine la *force vitale* del Richerand (1779-1840?).

Comunque sia, è certo che le scienze mediche dopo la scoperta del Galvani (m. 1798) presero un indirizzo biologico fondato sullo studio dei fenomeni fisici: traviarono però ben presto con la dottrina del magnetismo animale. Dopo le pubblicazioni del Mesmer nel 1779 sorsero le dispute vivaci tra *vitalisti* e *magnetisti*, e si arrestò ogni vero movimento scientifico; e la confusione delle idee giunge al suo colmo col diffondersi rapido, dopo il 1780, del *brownianismo*.

John Brown, medico scozzese (m. 1788), espose le sue idee nel libro *Elementa medicinae*; ebbe numerosissimi seguaci, ma i suoi insegnamenti godettero di una vita effimera.

Intanto il Morgagni (1682-1771), discepolo del Valsalva (1666-1723), aveva dimostrato con la sua opera *De sedibus et causis morborum* (1762-67) che le malattie producono nel corpo delle alterazioni materiali; egli pose così le basi dell'anatomia patologica, e la medicina potè allora entrare onorevolmente tra le scienze naturali.

Il Virchow, che illustrò con maestria degna di lui, le idee del grande italiano, nota che l'opera del Morgagni ebbe più efficacia e fu più studiata e pregiata in Inghilterra, in Francia ed in Germania che non in Italia. In Inghilterra infatti vediamo i primi frutti della nuova scuola, dove Iohn Hunter (m. 1803), dotto chirurgo, sperimentando sugli animali, gettò le prime fondamenta della patologia sperimentale; mentre nel resto del mondo scientifico polemizzavano ancora tra loro i vitalisti. Infatti in quel tempo medesimo uscirono le opere di Ioh. Cr. Reil e di C. W. Hufeland. Il Reil riteneva che la *forza vitale* fosse un processo potenziale, svolgentesi nelle singole parti del corpo umano, e che ciascun organo godesse di una vita propria; l'Hufeland invece sosteneva l'esistenza di un'unica forza vitale per tutto il corpo: l'*Archaeus maximus*.

Frattanto nella facoltà medica di Parigi, allora celebre, Bichat, fervido vitalista, poneva ogni impegno a intraprendere ed a raccomandare lo studio degli organi ammalati, rendendo così sempre più stretti i rapporti tra l'anatomia patologica e la clinica. Esaminando le funzioni vitali degli organi — *organicismo* — e seguendo lo svolgimento cronologico dei fenomeni morbosi ed il loro processo genetico, egli intravide la importanza grandissima che lo studio dei tessuti avrebbe avuto nelle scienze mediche. Morto giovanissimo, non ebbe modo di proseguire nelle sue ricerche, nè vedere i grandi progressi che l'opera sua e quella del Laennec e del Dupuytren avevano portato nella medicina pratica.

Ma tuttavia il *vitalismo* con le sue speculazioni aprioristiche impediva il progredire del lavoro positivo. A questo proposito il Virchow osserva che l'inclinazione al misticismo è così profonda nella natura umana, che non v'ha epoca la quale ne sia immune: persone colte, egli dice, in ogni tempo dimostrano un'assenza di pensiero tale, quale appena possiamo comprendere in un rozzo selvaggio.

Al principio del nostro secolo Alessandro von Humboldt si oppose per primo a quelle speculazioni aprioristiche; mentre il grande biologo, morto

circa quarant'anni or sono, Ioh. Müller e I. T. Meckel davano un forte impulso all'anatomia ed alla fisiologia. L'opera del Meckel tolse molte oscurità, dileguò molti dubbi: con lo studio dei mostri fondò la *teratologia* (τέρατα = monstra), e sostituì la immaginazione diabolica con una teoria naturale. Anch'egli così contribuì a confermare alla medicina il carattere suo di scienza naturale.

Opera altrettanto insigne fece nel campo della embriologia Casp. Fr. Wolff. Quasi nel medesimo periodo, verso il secondo decennio del secolo, il Magendie (m. 1855), grande esperimentatore francese, avversario del misticismo, conduceva la patologia generale nella retta via della fisiologia: e il suo discepolo Claude Bernard (m. 1878), dotto filosofo e fisiologo, meditava e tentava i problemi generali della vita; li seguivano ed aiutavano il Cruveilhier, l'Andral e il Broussais.

In Inghilterra Charles Bell (m. 1821) con la sua scoperta dei nervi periferici motori e sensitivi, e più tardi Marshall Hall (m. 1836) con la dottrina dell'attività riflessa avevano fondata intanto la patologia nervosa.

I metodi di osservazione della scuola francese passarono in Germania, specialmente per opera dello Schönlein (m. 1839) a Wirzburgo. Egli mise il microscopio a servigio della clinica e scoprì il parassita del favo, dopo che il Bassi aveva trovato quello della *muscardina,* malattia del baco da seta. Così furono posti i primi fondamenti allo studio del contagio vivo e della natura parassitaria delle malattie. In quegli anni uscì a Vienna la *Anatomia patologica* del Rokitansky, libro che fu allora ed è anch'oggi famoso, e che il Virchow chiama il più bel fiore dell'*organicismo.* Il Rokitansky superò i francesi per esattezza descrittiva degli organi alterati; e fondò un sistema di patologia generale, dando nuovo vigore alla teoria umorale: dalle discrasie sanguigne, da un'alterata mescolanza del liquido sanguigno dipendono, secondo questo autore, tutte le alterazioni degli organi.

Sorse a contrastare tale teoria, baldo e giovane, Rodolfo Virchow, che insieme al collega Benno Reinhardt compì un lavoro sulla genesi degli elementi microscopici nei focolai infiammatori. Questa pubblicazione, che segna il primo passo nella grande riforma che negli studi medici in pochi anni fu compiuta da Rodolfo Virchow, comparve quando l'istologia normale e la fisiologia avevano fatti ormai dei grandi progressi per opera di Iohannes Müller, del Purkinje, del Valentin, del Henle, dello Schwann, del Remack, dello Schleiden, del Köllicker e di molti altri.

Il *vitalismo,* ad onta che le scienze mediche già fossero divenute scienze naturali, aveva ancora non pochi seguaci; ed i sostenitori della generazione spontanea, la *epigenesi,* sollevavano ancora vive discussioni. Th. von Siebold, il Leuckardt ed il Virchow, con argomenti teorici e con esperimenti e in specie con le ricerche loro sulle trichine, la combattevano validamente: doveva però toccare al Pasteur l'onore ed il merito di abbattere definitivamente e di liberare la patologia dalle influenze di questa dottrina. Il Virchow affermò allora che ogni organismo vivente, senza eccezione, ebbe un predecessore vivente: e l'embriologia venne a dimostrare lo sviluppo di interi individui da germi.

Sostenevasi inoltre allora la possibilità di esistenza di un tessuto senza cellule e prendevasi, ad esempio, quello connettivo adulto. Dopo infinite ricerche e discussioni, il Virchow riuscì a dimostrare che il connettivo in

tutti i tessuti ed in tutti i tempi contiene cellule, se anche piccole e poche. Così la organizzazione cellulare divenne base sicura dei processi patologici.

La scuola di Vienna ammetteva che le cellule fossero provviste di membrane e che si formassero come per una cristalizzazione di un liquido organico, plastico, che chiamava *blastema* (Schwann). Anche codesta credenza fu distrutta dal Virchow: il quale dimostrò che il nucleo ed il corpo e la membrana sono gli elementi che costituiscono la cellula, che le cellule nuove sono sempre rampolli e progenie delle vecchie, che in tutti i processi plastici non governa altra legge formativa al di fuori di quella dell'ereditarietà. Questi principii valgono per la patologia e ad un tempo per la fisiologia. Le cellule, disse il Virchow nella sua celebre *Teoria cellulare*, sono le parti viventi del corpo, e sullo studio di esse quindi debbono di necessità fondarsi le teorie che riguardano ogni sostanza vivente vegetale ed animale.

Alla *forza vitale* si sostituirono le *forze meccaniche*. Il Lotze (1842) svolse le prime considerazioni su questa forza meccanica della vita; e l'Henle, guidato dai medesimi concetti, preconizzava il contagio vivo quale causa di malattia. Contemporaneamente Joh. Müller, L. Güterbock e l'Helmholtz, allora professore di patologia generale a Könisberg, risolvevano non poche questioni di patologia con intendimenti ugualmente meccanici. Sopra tutti stava sempre il Virchow, che nel 1845 compiva le sue ricerche sulle cellule bianche del sangue, ed un anno dopo rivendicava ad esse un posto nella patologia.

Come si disse, pure nel 1846, comparve a Vienna l'opera del Rokitansky, che esponeva i principii della patologia umorale della scuola viennese. In un articolo brioso, ancora fresco e vivace, ricco di argomenti e di fatti, il Virchow combattè cotesta risurrezione: le discussioni furono molte e vive; ed il Virchow dichiarò poi, che allora appunto le sue idee cominciarono a prender campo e a persuadere, e iniziarono un nuovo periodo per gli studi medici.

La nuova scuola di Virchow distrusse i vecchi sistemi, e segnò il trionfo del metodo sperimentale: uscì da ogni forma di patologia umorale senza cadere in una nuova patologia solidale. Sangue e tessuti sono trattati allo stesso modo, con i medesimi criteri: le cellule, che sono i veri organismi elementari del corpo e sono sede ed origine di tutte le manifestazioni vitali, divengono oggetto precipuo e primo di studio. La patologia si elevò quindi a scienza biologica.

Tra gli enunciati di questa nuova scienza ebbero i seguenti un'importanza fondamentale: i fenomeni della vita non possono esplicarsi se non con lo studio di ciò che avviene negli organismi viventi; le leggi chimiche e fisiche del mondo inorganico regnano anche su tutte le manifestazioni vitali. Non esiste alcuna forza vitale particolare. I caratteri degli esseri viventi si trasmettono nella moltiplicazione di questi dai progenitori ai figli. Più importante ancora è il classico principio che Virchow enunciò con le parole *omnis cellula e cellula*, principio che forma ancora il punto di partenza di molte delle nostre recenti dottrine.

Nelle sue ricerche sul connettivo e sui tessuti affini il dotto tedesco riconobbe che il corpo è formato da tanti territori cellulari, che possono divenire altrettanti focolai morbosi: così venne illustrato il pensiero anatomico del

Morgagni intorno alla sede delle malattie. Questi territori cellulari alterati debbono essere il punto di partenza di qualunque studio e considerazione sui processi morbosi elementari; ma siccome nella maggior parte delle malattie non si tratta di processi elementari, ma complessi, nei quali coesistono alterazioni di più territori cellulari, così importa esaminare progressivamente i gruppi di cellule interessati e prima di ogni altra cosa cercare il *dove* della malattia. A questo fine il Virchow indicava l'esperimento e la osservazione clinica.

Un periodo veramente felice e ricco di nuovi e utili frutti per la nuova scuola fu quello che passò tra il 1863, data delle ricerche del Virchow sui tumori, e il 1870. Il v. Recklinghausen illustrò i corpuscoli del pus e del tessuto connettivo, e constatò la loro mobilità; il Cohnheim vide la emigrazione dei leucociti dal sangue: e da questi e da altri elementi nacque la dottrina degli essudati, consentanea e coerente ai principii della patologia cellulare. Dopo il 1870 gli studi del Pasteur e del Koch e la dottrina del contagio vivo, rapidamente sorta a disciplina propria, fecero porre in seconda linea la patologia cellulare. Si andavano sempre scoprendo nuovi bacteri, dei quali molti erano riconosciuti patogeni, capaci di provocare le malattie: e lo studio della eziologia delle malattie infettive assorbì l'attività di tutti i patologi. Sotto l'influsso degli enunciati del Koch si confusero cause ed effetti: il parassita veniva identificato alla malattia, e la cellula, che è l'elemento colpito e sofferente, come pure la sede dei fenomeni morbosi, veniva completamente trascurata.

Ora assistiamo al tramonto del principio kochiano dell'*assoluta specificità* dei microrganismi, poichè abbiamo riconosciuto in modo certo ed ineccepibile che non pochi microbi patogenetici vivono sull'uomo e sugli animali quali parassiti innocui, e divengono causa di malattia unicamente allorchè le cellule, che costituiscono i tessuti, cedono per debolezza propria all'azione di questi agenti morbosi.

Si trovarono di molti microbi i prodotti di ricambio, e si cercò di determinarne con una certa approssimazione la costituzione chimica. Praticate le prime vaccinazioni preventive contro alcune malattie, i biologi rivolsero tutti gli studi loro al fenomeno della immunità: e pareva che alcuni volessero tornare ad una nuova forma di patologia umorale. Da questa alle discrasie sanguigne il passo è breve! Ad esse infatti si torna con la dottrina sulla setticemia e sulla septicemia, ammettendo che il processo d'infezione putrida non sia altro se non un'alterazione del sangue. Giustamente il Virchow a questo proposito osserva: il sangue in quei casi contiene la causa delle alterazioni dei tessuti: ma la malattia non è nel sangue, bensì nelle cellule, sulle quali la causa stessa agisce.

Ma questa tendenza, che segnava un vero regresso, fu impedita, e furono tolte di mezzo le ragioni che parevano giustificarla: ed ora nessuno studioso perde più di vista le cellule e, più precisamente, le attività loro funzionali ed i loro prodotti.

Fondamento sicuro della patologia generale è ora soltanto lo studio della cellula; e con il Virchow affermiamo che la malattia deve e dovrà sempre venir considerata come il risultato di alterazioni nelle condizioni di vita di un numero più o meno grande di cellule, di un territorio o di più territorii cellulari.

Appunti bibliografici.

JOH. MÜLLER, *Grundriss der Vorlesungen über allg. Pathol.*, 1829.
HECKER, *Geschichte der neurenen Heilkunde*, Berlino 1839.
LOTZE, *Allgem. Path. und Therapie*, II ediz., 1848.
SPIESS, *Patholog. Physiologie*, 1857.
VIRCHOW, *Cellularpathologie*, varie edizioni, ultima quella del 1871.
BOUCHUT, *Histoire de la médecine et des doctrines médicales*, Paris 1873.
UHLE und WAGNER, *Allg. Pathologie*, 1876.
VIRCHOW, *Der Stand der Cellularpathologie*, Wiener med. Blätter, 1892. — *Morgagni und der anatom. Gedanke*, 1894. — *Hundert Jahre Allg. Pathologie*, 1895.

CAPITOLO II.

Brevi considerazioni generali intorno alla natura dei fenomeni della vita normale e patologica.

Condizioni di vita della sostanza vivente. — Manifestazioni di vita della sostanza vivente. — Irritabilità della sostanza vivente o effetti degli stimoli. — Alcuni fenomeni d'irritabilità della sostanza vivente. — Conclusioni generali.

Fine della nostra scienza è di trovare la spiegazione dei fenomeni molteplici e spesso molto complessi, i quali si presentano nella vita dell'organismo ammalato. Noi conosciamo le cause di non poche malattie e le alterazioni materiali e funzionali che le accompagnano nelle cellule, nei tessuti e negli organi; ma ignoriamo la ragione particolare per cui ad una data causa morbigena specifica o no le cellule, più specialmente all'azione sua sensibili, rispondano con disturbi ed alterazioni funzionali e morfologiche costanti. Ignoriamo anche, ed è confessione opportuna ed utile, per virtù di quali energie, giacchè è da escludersi ogni fatalità casistica, tutti cotesti disturbi e alterazioni degli elementi cellulari si sviluppino progressivamente con costanti particolari meccanismi. Però, come unica scorta a spiegare l'origine dei fenomeni della vita fisiologica sono oggi le leggi fisiche e chimiche, così ugualmente di esse dobbiamo servirci a renderci conto dei fenomeni patologici. E se pure non rimaniamo sempre intieramente soddisfatti e chiariti, non è lecito tuttavia credere senz'altro alla esistenza di una mistica forza vitale.

Al qual fine una via sola ci può far giungere, lo studio cioè delle manifestazioni della vita negli organismi elementari. Ma ne siamo ancora molto lontani, e non per colpa nostra, nè della fisiopatologia in sè: la fisiologia cellulare, che da poco è sorta a scienza indipendente, non ci ha per anco spianata la strada, nè preparato abbastanza materiale. E d'altra parte quelle

manifestazioni non le possiamo indagare che con il microscopio, e soltanto per esso ne possiamo vedere lo sviluppo, il modificarsi e lo spegnersi, ma i metodi sperimentali della tecnica microscopica non sono così perfetti da permetterci tanta larghezza e profondità d'indagini.

Poichè quello stato anormale della vita, che si chiama malattia, non è altro che il risultato di alterazioni morfologiche, chimiche e funzionali della sostanza vivente, converrà, prima di procedere allo studio della vita in condizioni morbose, conoscere i *caratteri fondamentali fisiologici della sostanza vivente stessa*. Noi chiamiamo *vivente* quella sostanza, la quale presenti un ricambio materiale che si decomponga e continuamente si rigeneri, cioè che continuamente elimini e continuamente assorba.

La sostanza vivente ci si presenta unicamente sotto forma di cellule [1], formate di protoplasma e nucleo, le quali sono da considerarsi come *organismi elementari* (Brücke).

Di cellule sono costituite piante e gli animali, dai più semplici ai più complessi.

Delle proprietà morfologiche, chimiche e fisiche della cellula ci occuperemo più innanzi nella *patologia cellulare*; prendiamo ora a conoscere brevemente quali sono le principali condizioni di vita della sostanza vivente, conoscenza questa indispensabile per intendere poi ed apprezzare le varie manifestazioni della vita stessa.

A. — Condizioni di vita della sostanza vivente.

Dice il Verworn nella sua *Fisiologia generale* che la sostanza vivente si trova sempre in intimi rapporti col mondo esteriore e viene continuamente influenzata dai fenomeni che in esso si verificano. Le qualità e le intensità di questi fenomeni non debbono variare al di là di certi limiti affinchè la vita sia possibile, e così questi limiti vengono a rappresentare tante condizioni di vita, le quali possono essere *generali* o di assoluta necessità per l'esistenza di tutti gli organismi, oppure *speciali* o necessarie soltanto ad alcuni di essi.

Oltre queste condizioni, che si riferiscono all'ambiente e che perciò si chiamano *esterne*, ve ne sono altre, insite nella natura della sostanza vivente stessa, e che quindi ricevettero l'appellativo di *interne*.

Tra le condizioni generali interne poniamo la *correlazione fra il nucleo e il corpo cellulare*. Questi due elementi non possono vivere l'uno senza l'altro; riuniti, resistono anche se sottoposti a mutilazioni.

Fra le condizioni esteriori è d'uopo prima di tutto ricordare quelle che si riferiscono alla *nutrizione*. La decomposizione della materia vivente è con-

[1] L'ipotesi dell'Altmann che riteneva le cellule rappresentassero delle colonie di granuli (bioblasti), e che questi fossero i veri organismi elementari, è ormai caduta.

tinua, e di conseguenza ogni organismo deve introdurre dal di fuori quel tanto di materiale, di nutrimento utile, che contenga per lo meno quei dodici elementi chimici necessari alla ricostruzione della sostanza vivente [1]. Senza il nutrimento non si potrebbe immaginare la possibilità di un'esistenza un po' lunga di un organismo.

Non esiste un solo alimento capace di nutrire tutti gli organismi; infatti le piante verdi, i funghi e gli animali si nutrono differentemente.

Le piante verdi traggono il loro alimento dall'anidride carbonica e dalle soluzioni di certi sali; gli animali da sostanze organiche complesse; i funghi ricavano l'azoto dai sali inorganici, e per sopperire al consumo di carbonio abbisognano di combinazioni organiche. Ciascun organismo richiede un minimo quantitativo di sostanza alimentare per mantenere in equilibrio il suo ricambio materiale, e per crescere, e per immagazzinare dei materiali di riserva; se gli venga a diminuire cotesto minimo, la sua stessa esistenza è minacciata: si ha la inanizione e la fame, vien consumata ogni riserva, diminuisce il volume ed il peso, l'organismo campa esclusivamente a proprie spese.

Tra le sostanze che debbono essere introdotte tiene il primo luogo l'*acqua*, la quale è indispensabile alla vita di tutti quanti gli esseri. Oltre l'acqua l'*ossigeno* è un elemento assolutamente indispensabile: il protoplasma lo assorbe allo stato libero dall'atmosfera [2], ed in cambio elimina anidride carbonica, fenomeno a tutti conosciuto. Ad un'osservazione superficiale sembra che dell'ossigeno possano fare a meno alcuni organismi microscopici, i bacteri anaerobi, i quali possono vivere in ambienti privi di ossigeno libero: impareremo più tardi i loro caratteri, intanto basti ricordare essere ormai certo che cotesti bacteri ritraggono quel poco di ossigeno di cui hanno bisogno dal sustrato nutritizio nel quale vivono. La eccezione è dunque soltanto apparente.

La *temperatura esterna* dell'ambiente costituisce pure una delle più importanti condizioni vitali per ogni cellula. Essa dev'essere diversa naturalmente per i vari organismi, e per ciascuno oscilla tra un massimo ed un minimo, od ha tra questi due limiti estremi un ottimo che rappresenta la condizione termica migliore e più favorevole allo sviluppo ed al mantenersi dell'organismo stesso. Vedremo in seguito quali sono i limiti di temperatura che possono essere tollerati dalla sostanza vivente.

Tra le condizioni esterne di vita non va dimenticata la *pressione atmosferica* e la *pressione dell'acqua*, che possono anch'esse causare la morte della cellula, se passano certi termini estremi.

Esposte così in forma sommaria le condizioni, vediamo rapidamente quali sono le manifestazioni di vita della sostanza vivente.

---

[1] Il carbonio, l'azoto, l'idrogeno, l'ossigeno, lo zolfo, il fosforo, il cloro, il sodio, il magnesio, il calcio ed il ferro sono elementi costanti nella composizione della sostanza vivente; incostanti sono il silicio, il floro, il bromo, il iodio, l'alluminio e il manganese.

[2] L'aria atmosferica è composta di 79.02 di azoto, di 20.95 di ossigeno e di 0.03 parti di volume di anidride carbonica.

B. — Manifestazioni di vita della sostanza vivente.

Per *vita* noi intendiamo una serie di processi complessi, che sono la risultante dell'attività primaria e secondaria di quegli organismi elementari — cellule — che compongono qualsiasi tessuto od organo. I *fenomeni elementari della vita* si trovano unicamente negli organismi elementari, dove avviene uno scambio continuo di materia e di energie ed un mutarsi indefinito di forma.

Come abbiamo detto più addietro, la sostanza vivente è in una continua decomposizione, e perciò essa deve nutrirsi ed assorbire sostanze che contengano tutti quegli elementi chimici indispensabili alla sua ricostituzione. È un fatto ormai accertato e generalmente noto che gli animali, per conservarsi a lungo, abbisognano di composizioni organiche complesse; mentre le piante verdi ritraggono il loro alimento dall'aria e dal terreno, e precisamente dall'anidride carbonica dell'aria per mezzo delle foglie, e dalle soluzioni saline per mezzo delle radici. I funghi, che per i loro caratteri comuni alle une e agli altri segnano come una forma di passaggio tra gli animali e le piante, mentre traggono il carbonio dalle sostanze organiche, tolgono anche l'azoto dai sali inorganici, sostanza questa che gli animali ricavano dalle albumine e dai loro derivati (sostanze proteiche). Pure vi sono alcuni funghi, i bacteri, i quali, salvo rare eccezioni, si nutrono quasi esclusivamente di sostanze organiche. Per gli animali sono quindi indispensabili le sostanze proteiche, le quali spesso bastano da sole a nutrirli e mantenerli in vita.

Una prima manifestazione di vita della cellula sta dunque nel suo *ricambio materiale*. Poche cellule hanno la proprietà di poter trasformare le sostanze alimentari solide direttamente in liquide (digestione intracellulare); le più assorbono ed assimilano gli alimenti, trasformati prima da una digestione extracellulare.

Per *assimilazione* s'intende quel complesso di processi che conduce alla formazione della sostanza vivente, al punto veramente culminante della sua costituzione complessa: alla sintesi del protoplasma. A questo fenomeno di creazione si contrappone la *dissimilazione*, processo di decomposizione della materia vivente.

La sostanza vivente assorbe adunque dall'esterno il nutrimento, lo trasforma, e si libera dei prodotti di decomposizione del suo ricambio eliminandoli (*escrezione*). Le cellule degli animali superiori utilizzano quali elementi di assimilazione i prodotti dell'azione dei fermenti (ptialina, pepsina, chimosina, tripsina, steapsina) sopra sostanze proteiche, idrati di carbonio e grassi; eliminano l'anidride carbonica, che proviene principalmente dall'ossidazione e dalla decomposizione degli idrati di carbonio, acqua ed alcuni sali, ed i prodotti azotati che derivano dalla decomposizione delle proteine (urea, acido urico, acido ippurico, creatina, xantina, ipoxantina). Fra gli escreti dobbiamo porre anche certi prodotti eliminati dai microrganismi vegetali, e che riescono elementi tossici per il protoplasma vivente.

Abbiamo dunque nella cellula, nel nucleo ugualmente che nel protoplasma, una continua decomposizione di sostanze chimiche complesse; e quale pro-

dotto finale del ricambio vediamo anidride carbonica, acqua e varie sostanze azotate.

Nel ricambio materiale sta il processo della vita. Il fatto essenziale che va considerato nel ricambio materiale degli esseri è il seguente: ogni organismo introduce sostanze più altamente endotermiche di quelle che egli elimina; cosicchè nel bilancio delle sue energie potenziali vi è un sopravvanzo a vantaggio dell'organismo, il quale sopravvanzo serve, trasformandosi in forza viva, per le manifestazioni vitali dell'organismo stesso. Oltre le energie potenziali contenute negli alimenti, gli organismi introducono anche energie attuali, specialmente sotto la forma termica e fotica [1]).

La energia fotica scinde nelle piante l'anidride carbonica in atomi di carbonio e di ossigeno, ed i primi servono alla ricostituzione di nuove sostanze endotermiche; quella termica trasforma le combinazioni labili della sostanza vivente, aumentando la intensità oscillatoria intramolecolare (Verworn).

La *mutabilità di forma* è un'altra delle manifestazioni di vita degli organismi. La serie *filogenetica* comprende tutti i mutamenti degli esseri nel loro succedersi gli uni agli altri; la *ontogenetica* guarda i cambiamenti particolari di un singolo individuo dal suo sviluppo fino alla morte (Haeckel). Lo sviluppo ontogenetico sta quasi a rappresentare una ricapitolazione abbreviata dello sviluppo filogenetico dell'organismo. Ogni organismo conserva per ereditarietà le forme fondamentali e caratteristiche della sua specie; soltanto alcuni caratteri meno fissi possono modificarsi in grazia della facoltà di adattamento all'ambiente esterno.

C. — Irritabilità della sostanza vivente o effetti degli stimoli.

Per *irritabilità* s'intende la proprietà che gli organismi viventi posseggono di reagire in un modo od in un altro ai vari *influssi* o *stimoli* del mondo esterno (Sachs). Vi sono fenomeni vitali *spontanei*, e sono le manifestazioni della vita normale (Verworn); ma ve ne sono altri, i quali avvengono solamente quando le condizioni di vita cambiano. Queste condizioni possono divenire anormali di per sè nei rapporti naturali che intercedono tra tutti gli organismi ed il mondo esterno; e possono anche venir suscitati artificialmente dagli studiosi.

Varie reazioni del protoplasma possono venir suscitate da innumerevoli *stimoli*, i quali si sogliono generalmente raggruppare in: *chimici*, *meccanici*, *termici*, *fotici* ed *elettrici*. Stimoli fra loro identici producono effetti diversi nei diversi organismi, dei quali ciascuno abbia caratteri specifici di irritabilità; mentre, come fu dimostrato da Joh. Müller, stimoli vari provocano su forme identiche di sostanza vivente effetti identici.

[1]) Le varie forme di energia che distingue la fisica sono la energia chimica, la molecolare, la meccanica, quella di gravitazione, la fotica, la termica, la elettrica, la magnetica. Alcune di queste si presentano talvolta sotto la forma di *energia attuale* (forza viva, energia cinetica) o sotto quella di *energia potenziale* (forza di tensione): e le une si possono trasformare nelle altre. Il principio fondamentale della energetica è la legge della conservazione delle energie che si enuncia così: *l'energia dell'universo è una costante.*

Il vigore degli stimoli è vario, e può oscillare entro limiti abbastanza larghi senza danneggiare le manifestazioni vitali degli organismi; ma se li supera le fa cessare interamente. Però non tutti i punti che stanno tra il *massimo* ed il *minimo* hanno un ugual valore: ve n'ha uno *ottimo*, allontanandosi dal quale si fanno sempre meno buone le condizioni di vita.

Vi sono alcuni stimoli che vengono ritenuti *necessari*, poichè essi rappresentano delle condizioni importanti di vita: così, per esempio, quelli *trofici*, senza i quali non ha luogo l'assimilazione.

In generale si può ammettere che fra lo stimolo e l'effetto da lui provocato vi è una grande disuguaglianza: l'effetto è proporzionalmente di gran lunga maggiore della causa. E questa grande irritabilità della sostanza vivente dipende dalla enorme quantità di energia potenziale che in lei si raccoglie; sicchè basta una minima spinta per convertirla in energia attiva. Ed in questo essenzialmente si distingue il processo dell'irritabilità da tutti gli altri processi con scambio di energie.

L'effetto dello stimolo è quello di determinare la conversione di energia potenziale in energia attuale.

Uno stimolo si trasmette a distanza, con una velocità ben differente nel protoplasma animale e vegetale; e quando colpisca una parte limitata del protoplasma, esercita il suo effetto anche su parti da quello ben lontane.

L'effetto generale di tutti gli stimoli sulla sostanza vivente consiste in una alterazione dei fenomeni vitali spontanei (Verworn). Questi si modificano in ben vario modo, sotto l'influsso degli innumerevoli e svariati stimoli; ma coteste modificazioni sono sempre legate alla struttura e composizione della cellula.

Le manifestazioni vitali *spontanee* si possono alterare in due modi: alcune o tutte aumentano d'intensità, e allora l'effetto dello stimolo si chiama *eccitamento;* oppure diminuiscono, ed allora abbiamo la *paralisi.*

Queste sono semplici modificazioni d'intensità; ma può anche avvenire che ai soliti processi ne subentrino affatto dei nuovi: e allora abbiamo modificazioni qualitative nella manifestazione vitale.

Concludendo, con le definizioni date dal Verworn, le quali saranno principio informativo della nostra fisio-patologia, terremo fermo dunque:

a) per *stimolo* s'intende qualsiasi modificazione dei fattori esterni che agiscono su di un organismo;

b) *eccitamento* è qualsiasi aumento di alcune o di tutte le manifestazioni vitali.

c) *paralisi* è qualsiasi diminuzione d'intensità di singole o di tutte le manifestazioni vitali;

d) l'*effetto degli stimoli* può risolversi in un eccitamento od in una paralisi.

Procediamo ora, per l'interesse che presentano per la vita in condizioni di malattia, all'esame sommario degli effetti determinati nelle cellule da differenti stimoli.

I. — *Effetti degli stimoli termici.*

Un aumento oppure un abbassamento nella temperatura dell'ambiente rappresentano due specie di stimoli termici per una cellula; perchè soltanto ad un determinato grado di temperatura, che è ben diversa per i vari organismi, e si chiama comunemente *ottimo*, si possono svolgere nel miglior modo tutte le manifestazioni vitali del protoplasma. Al di sopra di questa media la temperatura agisce come uno stimolo intenso e produce sempre un *eccitamento:* ed al microscopio possiamo vedere infatti crescere i movimenti nelle ciglia di quegli elementi epiteliali, che risiedono su varie mucose; e parimenti si fanno più vivaci i movimenti delle amebe, dei leucociti e di altri esseri unicellulari. Oltre certi limiti di calore però questi organismi si contraggono fortemente, assumono una forma rotonda e restano immobili (Kühne). Un aumento moderato di temperatura fa più attive anche le energie vitali dei bacteri, e favorisce lo scambio materiale delle cellule animali.

L'abbassamento della temperatura-ambiente produce al contrario una paralisi funzionale; in alcune piante ad una temperatura sotto lo zero, i fenomeni vitali si riducono ai minimi termini e altrettanto accade nei microrganismi vegetali, i quali però possono poi riacquistare tutte le loro proprietà mano a mano che la temperatura dell'ambiente cresce. Più sensibili ancora si mostrano in genere le cellule animali, benchè non manchino alcune che si comportano come le vegetali: le uova degli echinodermi, in via di scissione, portate per alcune ore a 2°-3° C. sotto zero, si arrestano nel loro processo evolutivo, per riprenderlo poi se l'ambiente si faccia più caldo (Hertwig).

Anche le temperature molto elevate hanno i medesimi effetti di paralisi funzionale: l'irrigidimento per caldo delle amebe e di altri esseri unicellulari si ha sopra a 35 centigradi; se la temperatura a questo punto scende, ricomincia la vita, se invece sale ancora, avviene la morte. Tra i due estremi, segnati dall'irrigidimento per freddo e l'irrigidimento per caldo, si compiono, con maggiore o minor vigore, le manifestazioni vitali della sostanza vivente.

II. — *Effetti degli stimoli fotici.*

I raggi luminosi agiscono sulle cellule animali e vegetali indipendentemente dal calore che possano in sè contenere. Le osservazioni a questo proposito si fecero su molti organismi, e si rilevò che la luce paralizza certi movimenti che si effettuano di solito al buio. L'Engelmann fece sui rizopodi bellissime ricerche, e vide che uno di loro il *Pelomyxa,* in un campo illuminato si contrae a guisa di pallina, e riprende il moto quando cessa codesto stimolo della luce. Un'analoga osservazione si può fare sul bacterio fotometrico, bacterio che si muove mediante ciglia; i suoi movimenti, assai vivaci alla luce, si arrestano completamente nell'oscurità.

III. — *Effetti degli stimoli elettrici.*

La corrente elettrica, sia essa indotta o costante, agisce quale stimolo attraversando il protoplasma (M. Schultze, Engelmann, Verworn). Se si fa passare una corrente indotta piuttosto forte, in un liquido ove si trovino delle amebe o dei corpuscoli bianchi del sangue, si vede la paralisi dei movimenti di queste cellule: se la intensità dello stimolo aumenta ancora, la cellula si contrae, assumendo la forma di una pallina, e muore.

Con le correnti d'induzione assai forti si possono ridurre in piccoli frammenti interi organismi.

IV. — *Effetti degli stimoli meccanici.*

Qualsiasi variazione della pressione atmosferica esercita sul protoplasma un influsso stimolante; così anche lo scuotimento od una moderata compressione.

In qualche *protista* il Verworn osservò un aumento della secrezione mucosa e altri fenomeni, che dimostrano come gli stimoli meccanici possano eccitare lo svolgersi delle varie funzioni della cellula.

A tale ordine di fenomeni appartengono: i movimenti della *Mimosa pudica*, che si producono al menomo urto, i fenomeni di contrazione che si osservano nei rizopodi e negli infusori provveduti di organi ciliari, e infine quelli che si ottengono nelle fibre muscolari liscie e striate degli animali superiori.

Nel *tetano meccanico* sono più che mai evidenti gli effetti d'irritabilità provocati dagli stimoli meccanici. Il tetano meccanico è un fenomeno che venne osservato nelle amebe, nei rizopodi e in altri organismi forniti di pseudopodi; si produce per ripetuti scuotimenti che si susseguono in modo che i movimenti di contrazione a cui danno luogo sono tanto vicini l'uno all'altro da non permettere più all'organismo alcuna espansione: allora si sviluppa il crampo di contrazione.

Un aumento dell'energia dei movimenti, per esempio negli elementi vibratili, si può parimenti ottenere mediante scuotimenti intermittenti ritmici; e similmente si possono produrre forti contrazioni in un muscolo, martellandolo ritmicamente.

Quale effetto di stimoli meccanici si hanno non solo cotesti eccitamenti di funzione, ma anche quelli opposti di depressione. Il protoplasma dei bacteri in seguito a forti scuotimenti che si esercitano sul terreno liquido sul quale essi si sviluppano, perde gradatamente le sue proprietà biologiche, e muore, se gli insulti meccanici persistono con violenza.

V. — *Effetti degli stimoli chimici.*

Gli stimoli chimici sono invero innumerevoli; e il protoplasma si adatta per lo meno all'azione di alcuno di loro, qualora essa si esplichi successivamente, a gradi, e giammai con repentina intensità.

Per dare un esempio di *eccitamento* di funzioni della cellula per cagione di stimoli chimici, ricordiamo un fenomeno molto comune, cioè quello di

un energico scambio materiale, superiore al normale, per aumento di afflusso alla cellula di elementi nutritizi liquidi. Questo aumento, specialmente se di sostanze proteiche, giova quale stimolo anche alla attività formativa degli elementi cellulari; e ciò trova una chiara illustrazione anche nei bacteri ed in altri organismi cellulari, che per opera di un abbondante materiale nutritizio, se assecondati da altre condizioni di vita, esaltano i loro processi di assimilazione, senza che quelli dissimilatori facciano altrettanto; e, per conseguenza, rapidissima e numerosa riesce la loro moltiplicazione.

Certi stimoli chimici esercitano un evidente influsso eccitante sui movimenti del protoplama: e questo fatto è stato ormai studiato ampiamente da Max Schultze, dal Kühne, dall'Engelmann e dal Verworn. Al microscopio il fenomeno si presenta sotto forma di contrazione delle cellule stimolate. Se, ad esempio, si fanno agire su amebe, immerse nell'acqua, varie sostanze di reazione acida o alcalina in leggera concentrazione, le amebe da principio accelerano i loro movimenti, ma subito dopo contraggono i loro pseudopodi, e acquistano una forma rotonda. Simile osservazione possiamo fare in altri organismi unicellulari. Nelle cellule cigliate di animali superiori, e negli esseri unicellulari cigliati gli eccitamenti per opera di certe sostanze chimiche si manifestano con rapidi ed energici movimenti delle ciglia. Uguali effetti possiamo ottenere nelle fibre muscolari.

Uno stimolo che ha grande importanza nella biologia di tutti gli esseri è l'*ossigeno*: esso provoca movimenti d'espansione del protoplasma. Ciò si vede benissimo nelle amebe (C. Kühne), le quali tenute in un ambiente privo di ossigeno si mettono in riposo, e, quando si faccia agire questo gas, riprendono al momento i loro movimenti, e con grande attività.

Senza citare altri esempi si può affermare, che tutte le cellule, comprese quelle nervose, possono venir eccitate da stimoli chimici.

Ma vi sono anche degli stimoli chimici, che hanno effetti opposti, cioè esercitano un' influenza paralizzante. Tali sostanze, che sono comunemente chiamate *narcotici* e *anestetici* furono studiate ampiamente sugli animali e sulle piante parecchi anni or sono dal fisiologo Cl. Bernard.

Gli alcaloidi, l'alcool, l'etere, il cloroformio, il cloralio *deprimono* o *paralizzano* le funzioni varie della sostanza vivente; e il cloroformio specialmente fa sospendere non solo il ricambio materiale, ma sì anche ogni attività formativa delle cellule. Le contrazioni delle amebe, l'attività degli epiteli vibratili, la locomozione degli spermatozoi, le contrazioni muscolari, e altri movimenti di cellule, vengono paralizzati dai narcotici (Cl. Bernard). Anche la proprietà di riproduzione di molte cellule viene deviata da certe sostanze chimiche di varia natura che agiscano a differente grado di concentrazione (O. ed R. Hertwig, Galeotti).

D. — Alcuni fenomeni di irritabilità della sostanza vivente.

Negli ultimi anni, col procedere degli studi sulla vita degli organismi unicellulari in condizioni normali e anormali, e segnatamente col progredire delle nostre conoscenze sui bacteri, furono scoperti, specialmente per opera dell'Engelmann, del Pfeffer e del Verworn, e di altri biologi, nuovi e interessanti *fenomeni di irritabilità della sostanza vivente;* fenomeni

che hanno una singolare importanza nelle funzioni cellulari dell'organismo malato.

Prendiamoli brevemente in esame:

I. *Chemiotropismo.*

Per chemiotropismo [1]) o chemiotassi [2]) s'intende quella proprietà che hanno molti organismi unicellulari, provveduti di movimento attivo, e viventi isolati o riuniti in ammassi, di dirigersi verso determinate sostanze chimiche (*chemiotassi positiva*) o di allontanarsene (*chemiotassi negativa*). Questo fenomeno venne studiato, specialmente sui bacteri, dall'Engelmann; nelle cellule vegetali dal Pfeffer e da altri, e da parecchi altri nei leucociti. E siccome i prodotti dei bacteri, che sono cagione di malattia, attraggono o respingono i leucociti, così la chemiotassi ha una singolare importanza per la patologia.

Anche l'ossigeno esercita un'azione di chemiotassi sui bacteri; ma in special modo interessanti sono le ricerche del Pfeffer estese largamente alle cellule vegetali e animali. A questa conclusione, fra le altre, egli è venuto: che lo spermatozoo viene attratto verso l'uovo dai prodotti di scambio materiale specifici di quest'ultimo; ed un altro fatto notevole ci ha chiarito: molte sostanze in soluzione debole attirano a sè gli organismi elementari, in soluzione concentrata li allontanano (*tonotassi*) [3]).

E senza ricordare altri fatti, dei quali avremo l'opportunità di parlare in appresso (vedi: *Patologia cellulare*), affermiamo che il fenomeno del chemiotropismo costituisce un'ulteriore dimostrazione della grande sensibilità della sostanza protoplasmatica a stimoli di minima intensità.

II. *Barotropismo.*

La differenza di pressione fra due parti del corpo di un medesimo organismo provoca fenomeni motori simili a quelli del chemiotropismo; per questi fenomeni fu dal Verworn proposto il nome di *barotropismo* [4]).

Se l'organismo si rivolge verso la pressione più forte, abbiamo il *barotropismo positivo;* se invece la fugge, abbiamo il *barotropismo negativo*. Se il fenomeno in discorso trae origine dai rapporti della cellula libera con dei corpi solidi, esso porta il nome di *stereotropismo* [5]) o *tigmotropismo*. Il tigmotropismo ha una importanza speciale nella biologia delle piante (Verworn) e venne principalmente studiato negli spermatozoi della *Periplaneta orientalis*, i quali mostrano un tigmotropismo positivo (Dewitz), e in un infusorio cigliato (*Oxytricha*).

Altre forme di barotropismo sono il *reotropismo* [6]) e il *geotropismo* [7]).

---

[1]) χυμός = succo, τρόπος = direzione.
[2]) τάξις = ordine.
[3]) τόνος = forza.
[4]) βάρος = peso, pressione.
[5]) στερεός = solido.
[6]) ῥέω = scorro.
[7]) γῆ = terra.

Il primo consiste nella proprietà che hanno certi organismi di esser sensibili al movimento dell'acqua corrente, e di prendere una direzione opposta alla corrente stessa; il secondo si riconosce pure in alcuni organismi, che si pongono e poi si muovono col loro asse mediano nella direzione del raggio terrestre. Lo stimolo viene determinato in questi casi dalle differenze minime di pressione che a diverse altezze si trovano nell'acqua o nell'aria (Jensen).

Il geotropismo è notissimo nelle piante: le radici mostrano un geotropismo positivo verso il centro della terra, i tronchi e i rami sono invece geotropici negativamente.

III. *Eliotropismo* [1].

L'eliotropismo è conosciuto da gran tempo, chè da gran tempo si sa che alcune piante si rivolgono verso la luce solare; e lo Strassburger, lo Stahl, l'Engelmann ed altri dimostrarono che non pochi organismi unicellari si muovono verso una fonte luminosa moderata — *eliotropismo positivo* — e la sfuggono appena essa venga ad aumentare di intensità — *eliotropismo negativo*. — Tra i vari raggi dello spettro solare quelli a onde più brevi (bleu e violetto) hanno un maggior effetto.

IV. *Termotropismo e Galvanotropismo.*

Abbiamo già accennato agli effetti del calore quale stimolo pel protoplasma; il termotropismo, positivo e negativo, è uno di essi.

Colla corrente galvanica, che riesce un facile stimolo sperimentale, poichè se ne può regolare la intensità a piacimento, si può determinare la direzione del moto di certi organismi. Il Verworn studiò anche questo fenomeno sui rizopodi, sui leucociti, sugli infusori, e scoprì che una gran parte degli infusori cigliati posti in un liquido indifferente, in cui siano immersi due elettrodi, si raccolgono verso il catode, ed altri, come i flagellati, verso l'anode.

E. — Conclusioni generali.

Da questa breve esposizione sulle condizioni e manifestazioni generali di vita degli organismi elementari, si trae la conclusione che i fenomeni vitali si fondano sui processi chimici, svolgentisi nel protoplasma.

I processi chimici sono rappresentati dallo scambio materiale: cioè dai fenomeni di dissimilazione e assimilazione, che si compiono nei componenti principali della sostanza vivente.

Sono gli stimoli quelli che modificano i processi fondamentali della vita, causa la grande irritabilità della materia viva.

Le cellule degli organismi superiori non operano isolatamente, ma collettivamente, poichè formano dei territori, che a lor volta costituiscono poi i tessuti e gli organi.

---

[1]) Ἥλιος = sole.

Fra questi vari elementi è una mirabile armonia, la quale sorge per virtù dei centri regolatori, che sovrastanno alle funzioni del corpo.

La spiegazione che si dà a tutti questi fenomeni è meccanica, dovuta ai metodi chimici e fisici di cui si serve il ricercatore nello studio della vita fisiologica e patologica; ma perchè colla dottrina meccanica non si riesce a trovare la genesi ultima di tanti fenomeni della vita, non ci è lecito concludere che oltre le energie fino ad oggi conosciute ve ne siano altre sconosciute nelle loro leggi, come vogliono oggi i neovitalisti, che chiamano *forza vitale* quel supposto congegno speciale delle energie chimiche o fisiche che stanno proprio a fondamento dei fenomeni vitali.

Appunti bibliografici.

LOTZE, *Allg. Physiologie des Körperlichen Lebens*, Leipzig 1857.

VERWORN, *Die Bewegung der lebendigen Substanz*, 1892. — *Psycho-physiologische Protistenstudien*. — *Fisiologia generale*, Torino, Bocca, traduzione dal tedesco.

HAUPTMANN, *Die Metaphysik in der modernen Physiologie*, ultima edizione.

LUKIANOW, *Allg. Pathologie der Zelle*, Berlino 1892.

HERTWIG, *Die Zelle und die Gewebe*, 1898.

WEISSMAN, *Aeussere Einflüsse als Entwickelungsreize*, Fischer, Jena.

Nelle interessantissime pubblicazioni del Verworn e dell'Hertwig trovasi citata quasi tutta la letteratura sull'argomento esposto nel presente capitolo; ricordiamo però che essa troverà ben più ampio ed esauriente posto nella parte di questo libro, che considera la patologia cellulare.

CAPITOLO III.

Concetto e definizione della malattia. I mezzi di difesa dell'organismo.

Non è cosa facile formulare una definizione esatta, esauriente, logica, di ciò che intendesi comunemente per *malattia*. I tentativi non sono mancati, e noi vedremo come nel periodo in cui predominava nella nostra scienza un indirizzo metafisico, ciascun maestro di patologia generale, poneva il massimo impegno, non già nell'osservazione positiva e nell'interpretazione dei fenomeni morbosi, bensì nel cercare con frasi adorne e fiorite la definizione di un complesso di manifestazioni della vita, che conosceva sopratutto e quasi unicamente di nome.

Ed è appunto in cotesto lungo *periodo metafisico*, che sorsero infinite discussioni speculative, prive di ogni valido sussidio sperimentale: se la malattia fosse la differenza fra il prodotto e la produttività, o una disproporzione di tensione, od un segno di decadenza del corpo umano, od uno stato organico inferiore, o infine, come si diceva in tempi da noi non molto remoti, una deviazione dal processo normale tipico.

I trattatisti dicono ancor oggi che una parte del corpo si deve qualificare malata, se ad una deviazione dalle condizioni morfologiche normali si aggiunge un disturbo funzionale, e con ciò distinguono la malattia dalla *deformità* che non sempre arreca alterazioni funzionali.

In tutti questi concetti e definizioni vediamo inclusa o sottintesa l'idea che sia facile e piana cosa, stabilire quello che si deve intendere per *tipo normale.*

È ben vero che gli organismi viventi conservano la loro esistenza e la loro integrità nelle norme tipiche, che si ereditano via via nella catena delle generazioni; ma la norma fisiologica non porta di certo alla conseguenza che vi sia un'assoluta costanza e integrità delle cellule, o del complesso di elementi morfologici, che costituiscono le singole parti di un organismo.

Noi sappiamo che, durante quei processi naturali che si chiamano *manifestazioni vitali spontanee,* dette appunto spontanee perchè si presentano quando tutte le condizioni di vita corrispondono in modo duraturo e relativamente invariabile, si seguono a vicenda e ad un tempo una continua distruzione e una ininterrotta rigenerazione degli elementi cellulari: eppure rimane tipica la loro costituzione e con proprietà immutabile.

Ma anche le condizioni di vita fisiologiche sono tutt'altro che fattori stabili; chè anch'esse vanno soggette a continue modificazioni. E noi le vediamo oscillare, siano esse quelle della nutrizione, o quelle che riguardano lo scambio d'ossigeno, la temperatura o altre ancora, entro limiti abbastanza larghi, senza che si alterino per ciò le funzioni dell'organismo.

Anzi, ad onta di coteste modificazioni dell'ambiente in cui vivono tanto gli organismi unicellulari quanto quelli pluricellulari — modificazioni che vengono ad agire su codesti elementi viventi quali stimoli necessari — essi conservano non solo la loro integrità morfologica e funzionale sommaria, ma anzi le manifestazioni spontanee di vita (fisiologiche) sono regola, e quelle morbose una eccezione.

Questo fatto riesce di non difficile interpretazione a chi richiami alla mente i *mezzi naturali e artificiali di difesa,* dei quali dispone la sostanza vivente contro le insidie innumerevoli, che a lei tende l'ambiente dentro cui vive.

Fra i *mezzi di difesa naturale* — oltre quelli che derivano agli animali superiori dalla loro struttura, dalla presenza di organi centrali e periferici di senso, dalla copertura della pelle, dalle molteplici secrezioni delle diverse cellule, dalla facoltà di cernita del nutrimento da parte delle cellule epiteliali dell'intestino, e molti altri ancora di simile natura — vanno ricordati sopra tutti *le capacità autoregolatrici* della sostanza vivente, e infine la *facoltà* sua di *adattamento all'ambiente.*

Ricordare ora tutti i mezzi particolari di difesa sarebbe opera troppo ampia, non corrispondente alle proporzioni che il nostro scritto deve mantenere, ma è necessario far almeno menzione di alcuni.

Le cellule hanno in sè stesse, nella loro struttura, elementi efficaci di difesa, e nello studio delle malattie infettive vedremo parecchi esempi di questo fatto.

Ricordiamo le cellule ameboidi, i leucociti, che emigrano dai vasi sanguigni, e possono incorporare sostanze solide, riescendo così ad allontanare dai tessuti corpi estranei e talvolta dannosi: in analogo modo essi giovano alla eleminazione di prodotti escretivi del ricambio e di detriti di cellule vecchie, morte e metamorfosate e specialmente dei corpuscoli rossi, che per varie cagioni si decompongono nell'organismo. Sono infine i leucociti quelli che in non pochi casi incorporano i parassiti vivi o morti, che invasero l'organismo.

Più tardi avremo l'opportunità di riparlare di coteste *funzioni autoregolatrici*; basti ora rammentare a titolo di esempio, che quando aumenta la temperatura esterna, la pelle e i polmoni cedono all'aria una maggior quantità d'acqua; ma la conseguente diminuzione dell'attività funzionale di altri organi di secrezione, quali i reni, ristabilisce l'equilibrio del ricambio. Se invece la temperatura dell'aria si abbassa di molto, diminuisce l'evaporazione dell'acqua, ed allora aumentano le secrezioni, specialmente quella del rene. Esempi di capacità autoregolatrici osserviamo parimente nel muscolo cardiaco, nei muscoli dell'organo visivo, ed in altri ancora.

Le *proprietà* di *adattamento dell'organismo* animale sono state fino dall'epoca di Darwin oggetto di molti studi e ricerche.

È noto che ciascuna cellula è nella sua intera organizzazione adattata all'ambiente che la circonda.

Questo ambiente è rappresentato dai succhi che le portano il nutrimento sotto forma liquida, e ne asportano le scorie, ossia i prodotti di dissimilazione del ricambio materiale: se si altera ad un tratto, o nel suo stato di concentrazione o nella sua composizione chimica, avviene la morte della cellula; se però l'alterazione dell'ambiente avviene a gradi, in un lungo periodo di tempo, la cellula si può adattare alle nuove condizioni, senza che nelle sue manifestazioni vitali abbia a soffrire.

Basti, tra i moltissimi esempi che potremmo ricordare, il seguente: le amebe di acqua dolce possono adattarsi a vivere anche in quella salata; e così alcuni animali marini si adattano a vivere in liquidi di ben differente concentrazione salina, purchè le nuove condizioni di vita subentrino alle vecchie lentamente e successivamente. I plasmodi del *Aethalium* vegetano persino in una soluzione di zucchero d'uva al 2 per cento, se prima li abbiamo abituati a soluzioni progressivamente crescenti in concentrazione; mentre muoiono se li portiamo direttamente dall'acqua in un liquido zuc-

cherino così concentrato oppure li immergiamo direttamente nell'acqua togliendoli dalle soluzioni concentrate che erano divenute il loro nuovo ambiente (O. Hertwig).

Ma più chiari esempi di questo genere offrono, tra gli organismi unicellulari, i bacteri, dei quali parleremo diffusamente più tardi.

La proprietà di adattamento della sostanza vivente ha dei limiti ben determinati; e se alle modificate condizioni di vita l'organismo non si può adattare, allora compaiono in esso fenomeni morbosi di varia natura, che inducono uno stato di continuo deperimento a cui infine sussegue la morte.

Questi mezzi di difesa che gli organismi posseggono e di cui adesso abbiamo parlato, e specialmente le capacità di adattamento, fanno sì che il mutevole avvicendarsi dei fenomeni fisici nell'ambiente in cui si svolge la vita di un essere, non divenga causa di detenzione dell'essere stesso, anche se le variazioni di questi fenomeni oltrepassino quei limiti, abbastanza ristretti, che determinano le condizioni esterne necessarie alla vita del protoplasma, delle quali abbiamo sopra parlato.

Se tali variazioni dei fenomeni fisici divengono tanto considerevoli da sopraffare i mezzi di difesa che l'organismo tenta di porre in opera, e da impedire che possa stabilirsi un adattamento, allora i fatti morbosi incominciano.

Essere *sani e vigorosi* non significa dunque altro che trovarsi in condizioni buone di adattabilità alle mutabili condizioni esteriori.

Premessa la conoscenza delle attività funzionali proprie di una cellula e della norma ch'esse seguono, e tenuto inoltre presente che le manifestazioni vitali, senza cessare di essere fisiologiche, possono oscillare entro certi limiti, diciamo che abbiamo un processo patologico allorquando coteste funzionalità escono da questi limiti oppure cambiano tipo. Cioè: *per processo morboso intendiamo una deviazione* (*variazione d'intensità o cambiamento di tipo*) *dalla norma fisiologica di una o più funzionalità cellulari.*

L'*alterazione della funzionalità* può essere seguìta da una modificazione nella struttura molecolare del protoplasma cellulare; modificazione che ci si può rivelare con un cambiamento nelle proprietà chimiche o morfologiche della cellula. Si ricordi ancora che, allorquando si verificano alterazioni strutturali di qualunque genere, in qualsiasi porzione di protoplasma, cessa in questa ogni funzionalità, benchè le porzioni contigue seguitino a vivere.

Passando ora dalla cellula, considerata isolatamente, agli organismi *pluricellulari*, possiamo pensare che le deviazioni della funzione, qualunque esse siano, delle singole cellule, ed i fatti che ne conseguono si compongano e si accumulino in modo da produrre quegli stati speciali che si chiamano *malattie*. Cioè noi intendiamo per *malattia, la risultante dei processi mor-*

bosi verificantisi nelle singole cellule, e che consistono in deviazioni o abolizioni delle funzionalità fondamentali o specifiche delle cellule stesse; fatti i quali in generale sono connessi a modificazioni chimiche e strutturali del protoplasma.

CAPITOLO IV.

Malattie locali e generali. Vie di diffusione delle cause chimiche e organizzate di malattia.

Le malattie si distinguono in *locali* e *generali*, a seconda che le alterazioni sono circoscritte ad un territorio del corpo, oppure (sia per espansione diretta della causa morbosa nell'organismo, sia per effetti secondari) esse si trovino diffuse *ab initio* nell'organismo stesso.

Un'affezione da lungo tempo locale può farsi generale, per diffusione della causa morbosa o dei suoi prodotti.

Un esempio di malattia locale è una ferita, asettica, alla superficie del corpo.

Esempi di malattie generali si trovano nelle infezioni nelle quali sono alterati molti organi, e principalmente per lo stato febbrile, si verificano profondi disturbi dello scambio materiale.

Le cause di malattia, siano esse di natura chimica od organizzata, si diffondono *per continuità* o *per contiguità*, o per tutte e due le vie insieme, e ciò a seconda della struttura cellulare dei tessuti e degli organi, e dei rapporti anatomici esistenti fra essi. La via sanguigna e la linfatica sono le due più facili e frequenti.

Le malattie hanno pure origine per *processi metastatici, che seguono le vie ematogene e linfogene.*

Per *metastasi* intendesi quell'avvenimento per cui vengono trasportati e depositati in una regione del corpo, mediante la corrente linfatica o sanguigna, delle sostanze o degli elementi che sono penetrati nei tessuti, oppure che provengono dai tessuti stessi. Non è raro il caso che da un tale processo di metastasi derivino alterazioni morbose del tessuto invaso, e così si hanno le malattie metastatiche.

Si comprende facilmente come l'importanza e l'entità del fatto in discorso sia collegata alla natura e al volume dell'elemento importato nei tessuti.

Se un corpicciuolo di un certo volume viene trasportato dalla corrente sanguigna esso costituisce un *embolo*, il quale bene spesso viene ad occludere il lume di un qualche vaso, e da questo fatto possono derivare gravi conseguenze su l'organismo, le quali impareremo a conoscere più tardi.

Se gli elementi che provengono dai tessuti e arrivano a circolare con il sangue, sono dei microbi, essi si possono poi moltiplicare nei vari tessuti del corpo; se sono veleni, possono determinare delle alterazioni cellulari gravi.

Queste *sostanze eterogenee* all'organismo seguono comunemente la direzione della corrente sanguigna o linfatica; talvolta però il trasporto di questi emboli è *retrogrado*, avviene cioè nel senso inverso alla corrente del sangue. *Embolia crociata* chiamasi quella che avviene quando vi è una comunicazione tra le cavità cardiache attraverso i setti.

Non sempre è possibile stabilire l'origine di una malattia propagatasi per *via linfatica* o *sanguigna*; di precisare cioè ove era localizzato il focolaio primitivo.

In questo caso la malattia dicesi *criptogenetica*, e per lo più ciò avviene nel caso di infezioni bacteriche di cui rimane ignota la via di penetrazione nell'organismo. Tra le sostanze che possono venir trasportate per le vie linfatiche e sanguigne vanno considerati i pulviscoli di varia natura, insolubili nei liquidi del corpo che, penetrati nell'organismo per le vie respiratorie, arrivano ai polmoni e specialmente ai vasi e alle ghiandole linfatiche. Talvolta da queste vanno poi ai vasi sanguigni, altre volte penetrano direttamente nei vasi capillari (Arnold), e circolano per breve tempo con il sangue. Con esso arrivano ai capillari del fegato, della milza e del midollo osseo, dove sono in gran parte incorporati dai leucociti e con questi fuoriescono attraverso la parete vasale e si introducono in altri tessuti e specialmente negli interstizi connettivali, da dove talvolta ritornano per le vie linfatiche alle ghiandole linfatiche. Sembra anche accertato che i leucociti mobili possano trasportare questi materiali eterogenei da qualsiasi tessuto, verso la superficie delle mucose, e così renderne possibile la eliminazione dall'organismo.

Anche certi elementi di alcuni tessuti o di organi del corpo (cellule epatiche, cellule placentari, o del midollo osseo) possono distaccandosi entrare nel sistema sanguigno, e venir così trasportate con la corrente del sangue nelle arterie polmonari e nei capillari. Non di rado entrano nelle vene per un trasporto retrogrado, oppure arrivano nelle arterie e nei capillari della grande circolazione.

Altre volte lesioni traumatiche o lesioni prodotte dai veleni, o emorragie interstiziali (fegato), provocano distruzione di certi tessuti, e i detriti di essi costituiscono alla lor volta degli emboli. Talvolta, nelle affezioni dell'endocardio o dell'intima vasale, circolano con il sangue, particelle di endotelio o di connettivo degenerato oppure particelle di valvole cardiache. Quale sia la sorte di questi emboli, e quali le conseguenze per l'organismo, lo vedremo più tardi (vedi: *Patologia generale del sangue*).

Anche le cellule che si staccano da un neoplasma (tumore) possono venir trasportate con la linfa nei vasi linfatici e da qui pervenire alle ghiandole linfatiche, se non avviene che invadano direttamente la corrente sanguigna. Anche con queste cellule si può avere un trasporto retrogrado, o possono andare in senso inverso alla corrente linfatica, quando sia chiuso il canale linfatico affluente. In tutti questi casi sorgono i tumori metastatici, allorchè queste cellule che si impiantano in una nuova sede, siano ancor atte alla moltiplicazione.

Anche i parassiti bacterici o animali possono determinare, come si vedrà più tardi, dei focolai metastatici d'infezione, i quali hanno i medesimi caratteri dei focolai infettivi primari.

Vedremo in seguito che anche l'aria può penetrare nel cuore destro, nelle vene, o nei linfatici, e determinare dei processi che secondo i trattatisti chiamansi, forse a torto, metastatici; come pure tale avvenimento ha luogo talvolta nell'organismo per penetrazione nella corrente sanguigna di sostanze liquide (sostanza colorante della bile, o eritrociti decomposti o derivati della sostanza colorante del sangue, o sostanze medicamentose).

Molte questioni qui appena accennate o trascurate completamente avremo campo di studiare nella *Patologia generale del sangue*.

Appunti bibliografici.

Sulle metastasi si consultino:

v. RECKLINGHAUSEN, *Allgemeine Pathologie des Kreislaufes*, 1883 (la letteratura e la parte esperimentale e critica è ampiamente svolta in questo libro).

SIEBEL, *Virchow's Archiv*, vol. 104.

WEIGERT, *Fortschritte der Medizin*, I, 1883.

WEINTRAND, *Kohlenstaubmetastase*, Inaug. Dissert., Strassburg 1889.

ARNOLD, *Beiträge v. Ziegler*, VIII.

Nel lavoro di LUBARSCH, *Zur Lehre von der Parenchymzellen*, Fortschritte der Medizin, XI, 1893, trovansi esposti molti importanti dati sulle metastasi da cellule parenchimali. E così nel lavoro di SCHMORL, *Centralblatt f. Allg. Path.*, 1893.

Veggasi inoltre sui processi metastatici in genere:

KLEBS, *Patologia generale* (tedesco), 1887.

LUBARSCH, *Ergebnisse der Allg. Pathol.*, 1896.

Sui trasporti retrogradi e crociati:

BONOME, *Archivio per le scienze mediche*, vol. XIII, 1889.

ARNOLD, *Virchow's Archiv*, vol. 124.

VOGEL, *Ibidem*, vol. 125.

LUI, *Archivio per le scienze mediche*, vol. XVIII, 1894.

ZAHN, *Virchow's Archiv*, vol. 115 e 117.

COHNHEIM, *Patologia generale*, vol. I.

Nella patologia del sangue, al capitolo *Trombosi ed embolie*, si trovano altri dati bibliografici più particolareggiati.

CAPITOLO V.

Sintomatologia generale. Diagnosi, durata e decorso delle malattie. Prognosi. Esito e guarigione spontanea delle malattie.

Le numerosissime manifestazioni di vita patologiche vengono chiamate *sintomi* [1]), e la dottrina che di esse s'intrattiene *sintomatologia*.

Lo studio dei caratteri dei fenomeni morbosi, del loro succedersi e dei loro rapporti permette al medico di riconoscere l'indole, e talvolta indirettamente la causa delle affezioni, anche senza che gli sia possibile di avere sott'occhio le alterazioni anatomiche, che siano avvenute nei tessuti e negli organi.

In tempi da noi non molto remoti, prima che si conoscessero le alterazioni materiali delle cellule nelle malattie, cotesti sintomi, quali la febbre, il dimagramento, l'idropisia, l'itterizia, i crampi e molti altri, venivano considerati quali vere malattie.

Si ascriveva grande importanza anche ai *sintomi patognomonici*; ma noi sappiamo che da un solo sintomo, per quanto caratteristico, non è le-

[1]) *σύμπτομα*, da *συμπίτω* = coincido.

cito concludere sull'esistenza di un determinato stato morboso, mentre piuttosto hanno o possono avere un certo valore i sintomi patognomonici negativi, quelli cioè che costantemente mancano in determinate malattie.

La medicina, che noi possiamo ormai dire antica, distingueva una serie numerosa di *sintomi*: i diretti e gli indiretti, i funzionali, gli statici, i persistenti, gli intercorrenti, ed i termici. Tale distinzione è oggi abbandonata; logica invece è l'altra, tutt'ora in vigore, di sintomi *soggettivi* ed *oggèttivi*. I primi vengono avvertiti dal malato in modo diverso, secondo l'irritabilità dei suoi organi di senso; i secondi vengono rilevati ed apprezzati soltanto dal medico.

Dallo studio dei fenomeni morbosi trae il medico gli elementi necessari per stabilire la *diagnosi delle malattie*. La clinica medica insegna per quali vie si possa giungere a questa meta e quali metodi debbano porsi in opera.

La *durata delle malattie* è varia; ed a seconda di essa si distinguono le malattie in *acute* e *croniche*. Fra queste due classi, non si possono stabilire nemmeno dei limiti approssimativi. L'antica medicina poneva un termine di quattro giorni per la malattia *acutissima*, di sette per la *peracuta*, di ventotto giorni per l'*acuta*, di quaranta giorni per la *subacuta*; al di là di questa durata la malattia si diceva *cronica*.

La durata e il *decorso* di una malattia dipendono da fattori esterni e interni. Si hanno malattie le quali si sviluppano con i loro fenomeni tipici con una sorprendente rapidità, anche in poche ore; ma altre hanno un decorso più lento, determinato, regolare od irregolare. Fra le malattie a tipo regolare vanno ricordate quelle ritmiche, le quali presentano dei periodi circoscritti, con caratteri ben determinati; mentre altre conservano un tipo regolare soltanto nel primo periodo del processo morboso. Fra le affezioni irregolari si pongono quelle atipiche.

Le varie *fasi*, che la patologia usa distinguere nelle malattie acute febbrili, saranno ricordate nello studio della febbre.

La *recidiva*, o ricaduta in una malattia quando sembra ormai iniziata la convalescenza, va distinta da quelle *complicazioni* morbose, che sorgono durante il decorso del male, o a convalescenza inoltrata.

Si esige, e con ragione, dal medico un *prognostico* [1]), sulla durata e sull'esito finale di una malattia: l'esattezza del prognostico nasce principalmente dalla precisione con cui venne stabilita la diagnosi.

L'*esito* delle malattie può essere vario: o si ha la guarigione completa, che apporta il ritorno alle condizioni fisiologiche dell'organismo; oppure la guarigione è incompleta, poichè la malattia lascia una invalidità temporanea o permanente o rende l'organismo esageratamente sensibile a molte cause morbose, che determinano poi alla lor volta delle malattie secondarie, o si ha lo stato morboso cronico; oppure l'esito di una malattia può essere la morte. L'esito dipende da due fattori molto complessi: dalla gravità e durata di tutte le manifestazioni morbose e dall'energia di resistenza di cui dispone l'organismo colpito.

La *guarigione* è preceduta dalla convalescenza, la cui durata non si può precisare nemmeno approssimativamente in termini generali, poichè quando

[1]) πρό = avanti, γνῶσις = conoscenza.

anche essa decorra piana, senza incidenti, è ciò non pertanto legata a fattori interni ed esterni di varia natura, quali la durata della malattia, la forza di reazione e le condizioni di nutrizione dei tessuti del malato, la possibilità di una razionale assistenza, ecc.

Nella convalescenza, specialmente dopo malattie infettive acute, riappare l'appetito, le funzioni elementari della digestione si compiono facilmente, l'attività cardiaca è diminuita, e facilmente si esalta al minimo aumento di lavoro; il sangue è povero di emoglobina; la respirazione diventa facilmente affannosa; la temperatura presenta per minime cause rapide oscillazioni. I tessuti cornei muoiono e lentamente si riproducono; quello adiposo è scarso; i muscoli si stancano facilmente; il sensorio non è sempre libero. Tutte le manifestazioni vitali si presentano con scarsa energia.

L'organismo umano e animale dispone generalmente di molti elementi, proprii alle sue cellule, ai suoi tessuti, ai suoi organi, ed ai suoi succhi, per i quali si può ripristinare l'equilibrio fisiologico una volta turbato nella malattia, e così si arriva alla *guarigione spontanea.*

I fattori che contribuiscono al conseguimento della guarigione naturale o che vi indirizzano quella provocata artificialmente, sono abbastanza numerosi, e una gran parte ne conosceremo nello studio delle malattie infettive. Ricordiamo per ora che sovente s'inizia la guarigione di alcune malattie subitochè avvenga la eliminazione dall'organismo della loro causa prima e determinante.

La causa morbigena in cotesti casi è quasi sempre meccanica o chimica ed esce dall'organismo per le vie di secrezione o di escrezione, o viene eliminata per movimenti riflessi (tosse, sternuti, vomito).

Se durante il processo morboso avvenne la distruzione di elementi cellulari, la reintegrazione della funzione non ha luogo se non dopo che quegli elementi non si siano riprodotti mercè la rigenerazione.

Della *rigenerazione* delle cellule e dell'organismo terremo parola più avanti; ma è utile fin da ora rammentare che la rigenerazione patologica ha capitale importanza nella guarigione, e nella ***restitutio ad integrum.*** Dal punto di vista della modalità con cui essa si manifesta, i tessuti, secondo gli studi del Bizzozero e dei suoi allievi, vanno distinti in due gruppi: quelli in cui l'attività rigenerativa conduce alla produzione di nuovi elementi (*iperplasia*) [1]) e quelli, nei quali una vera produzione di nuovi elementi non sarebbe ancor dimostrata. Ai primi apparterrebbero quelli, che normalmente si rigenerano nell'organismo adulto, cioè gli epiteli di rivestimento e delle ghiandole secernenti elementi morfologici, e poi anche gli epiteli delle ghiandole a secrezione amorfa, il tessuto connettivo, il cartilagineo e l'osseo, ed il muscolare liscio. Ai secondi, il tessuto muscolare striato e quello nervoso.

La rigenerazione avviene per effetto di stimoli interni, forse nutritivi, che si riflettono direttamente sugli elementi cellulari preesistenti, ancor intatti.

Non sempre però si hanno fatti di rigenerazione nella guarigione naturale; non di rado resta la lesione anatomica, ma il disturbo funzionale, per quanto grave, e benchè anche perduri la causa determinante, in virtù delle

---

[1]) ὑπερπλασις = formazione.

capacità regolatrici, della forza di adattamento e di compensazione propria ad ogni organismo vivente, cessa, e si ripristina la funzione secondo le norme fisiologiche. In questo caso una tale guarigione non è spesso definitiva, ma va considerata come una tregua della malattia.

È un fatto ormai validamente accertato dall'esperienza, che l'organismo può superare i più gravi disturbi funzionali, dando ai singoli organi e tessuti una norma nuova, e adattando la forma dei suoi organi o di parti del corpo alle nuove condizioni cagionate dalla malattia.

Così noi vediamo talvolta, che in seguito all'occlusione completa di un vaso arterioso si ristabilisce prontamente una soddisfacente circolazione collaterale; ad un disturbo nella funzione del cuore, sorto per lesione delle valvole cardiache, il muscolo s'ingrossa (*ipertrofizza*) [1], e così si ristabilisce l'equilibrio della circolazione; se si estirpa un rene, quello che rimane assume la funzione di tutti e due, senza danno dell'organismo; estirpata la milza, si incarica il midollo osseo di una gran parte della funzione ematopoietica; se scompare lentamente o rapidamente il parenchima di un polmone, s'ingrandisce visibilmente la superficie respiratoria dell'altro; tagliato uno dei nervi vaghi, quello che rimane basta per regolare la funzione del cuore. Se la mucosa del ventricolo si fa, per varie cagioni, atrofica, l'intestino supplisce lo stomaco nella digestione delle sostanze proteiche; estirpando una buona parte del fegato, quella che è rimasta assume la funzione dell'intero organo finchè esso non si sia completamente rigenerato (Ponfick ed altri).

Oltre questi, molti altri fatti valgono a comprovare la potente *facoltà di adattamento e la capacità di compensazioni morfologiche funzionali* per parte dell'organismo animale, fenomeni che servono al mantenimento dell'equilibrio fisiologico, perchè perfettamente corrispondenti allo scopo.

I fenomeni ora ricordati seguono nel loro sviluppo una legge generale: l'aumentata attività è quella che accresce la proprietà funzionale specifica di un organo, per cui segue l'adattamento morfologico.

Abbiamo già visto come certe mancanze fisiologiche e certe alterazioni funzionali vengano compensate; ma ciò è unicamente possibile per una proprietà che esiste in tutti gli elementi funzionanti, e che si chiama *forza di riserva.*

La sostanza vivente risponde agli stimoli fisiologici convertendo in forza attiva soltanto una parte della sua energia potenziale complessiva; la rimanente che tiene in serbo, entra in azione soltanto se irritata da stimoli straordinari. Per virtù di questa forza di riserva è possibile che una porzione di organo compia il lavoro di tutto quanto.

Va notato che l'*iperfunzione* di un organo o di parte di esso ha origine soltanto per la cresciuta azione di quegli stimoli, i quali sono causa di attività funzionale specifica. Così, ad esempio, se viene a mancare ad un organismo un rene, quello che rimane subisce l'azione di stimoli raddoppiati, poichè le sostanze che compongono l'orina vengono formate, ora come per il passato, in tutto il corpo e circolando col sangue agiscono sul rene.

Vedremo in seguito, nello studio delle ipertrofie e iperplasie, in qual modo

[1]) ὑπέρ-τροφή = nutrizione.

l'aumento di lavoro si collega con una modificazione morfologica degli elementi cellulari, sottoposti all'azione di stimoli anormali.

Si è detto più sopra che in generale questi fenomeni compensatori e di adattamento ristabiliscono l'equilibrio della funzione in modo perfettamente corrispondente allo scopo; ma questo equilibrio non è sempre di lunga durata, e talvolta, come si vedrà nella patologia della circolazione e della respirazione, scompare ben presto, per insufficienza della forza di riserva. In questo caso si ha la ricaduta nello stato morboso. La questione importante della forza di riserva e delle compensazioni verrà ancora da noi più ampiamente trattata.

La *guarigione è incompleta* quando, dopo il periodo acuto di una malattia, proseguono disturbi funzionali temporanei o permanenti, come avviene frequentemente per l'apparato muscolare e nervoso; oppure se l'organismo o alcuni tessuti acquistano una grande sensibilità per alcuni agenti morbigeni, specialmente per i microrganismi patogeni: in conseguenza di ciò si sviluppano talvolta *malattie secondarie.*

Così vediamo talvolta, subito dopo il morbillo, svilupparsi la tubercolosi; dopo la glicosuria di lunga durata insorgere dei processi morbosi da stafilococchi, e di tali esempi si potrebbe facilmente fare una lunga enumerazione.

Lo *stato morboso cronico* ha sovente una durata di molti anni, con dei periodi di riacutizzazione della malattia, e non è caratteristico per un gruppo di malattie, ma è comune a quelle d'infezione, come ad altre. Lo stato cronico viene mantenuto dalla costante permanenza nell'organismo della causa morbigena.

Infine la malattia, sia acuta che cronica, può avere per esito la cessazione della vita.

CAPITOLO VI.

Sugli adattamenti e sulle compensazioni negli stati morbosi.

Avviene ben di frequente, nella vita di un individuo, che nessun fenomeno tradisca la presenza di un disturbo patologico anche grave: e ciò è non solo negli stati patologici acuti e momentanei, ma anche in quelli di durata più lunga. Egli è che intervengono, come si è già detto, dei *fatti compensatori* che eliminano le dannose conseguenze del disturbo e non lasciano intanto scorgere le alterazioni anatomiche degli organi interessati.

Tali casi ci conducono ad ammettere, cosa già dimostrata anche sperimentalmente per molti se non per tutti i tessuti e per tutte le cellule, che in condizioni fisiologiche gli organi (i tessuti e le cellule) non lavorano col massimo della loro capacità, e possono, quando aumentano le richieste di lavoro, dispiegare forze assai più notevoli.

Una serie di fenomeni della vita normale confermano il fatto che, con eguale volume e proprietà di tessuto funzionante, è possibile, aumentando

l'eccitamento fisiologico sino a certi limiti, un notevole aumento affatto straordinario del lavoro. Più oltre però segue nuovamente una reazione funzionale.

Questo comportarsi delle cellule, dei tessuti, e degli organi viene designato come *capacità d'accomodamento fisiologico* (Nothnagel). E se ammettiamo, come in realtà risulta dallo studio di certe condizioni patologiche, che la funzione degli organi e dei tessuti in condizioni ordinarie rappresenti soltanto un medio sviluppo della forza loro, la quale cresca dietro un insolito aumento degli eccitamenti, allora si può in questo senso parlare dell'esistenza d'una *forza di riserva.*

È appunto questa *forza di riserva* che permette in molti casi all'organismo di superare stati patologici, e di accomodare, e mantenere le funzioni in uno stato, che è non solo compatibile con la vita, ma sotto certe condizioni corrisponde persino alla norma.

Gli esempi in proposito sono numerosi. Il tessuto muscolare liscio e più ancora quello striato è capace di un lavoro molto maggiore di quello che gli sia richiesto e ch'esso fornisce in condizioni normali: e questo si spiega ammettendo che l'apparato d'innervazione, stimolato oltre l'ordinario, produca il massimo della contrazione, che la sostanza muscolare può bensì produrre, ma comunemente non produce.

La dimostrazione migliore della esistenza della forza di riserva dei muscoli è stata data per il muscolo cardiaco (vedi patologia generale della circolazione) dalle note ricerche di Lichtheim, Cohnheim e da quelle di Rosenbach. Benchè alcuni fisiologi opinino che la contrazione del cuore sia sempre massima (Bowditch), noi dobbiamo supporre che ciò valga soltanto per il cuore isolato dall'organismo, e non per il cuore *in situ*, il quale di solito si adatta facilmente alle più forti oscillazioni della sua attività.

Infatti, se dopo la legatura d'una arteria polmonare o dopo aver leso le valvole aortiche, la circolazione continua tuttavia regolarmente e con immutata pressione, ciò si può spiegare soltanto col fatto, che nel muscolo cardiaco esista una *forza di riserva* disponibile a sopperire le cresciute richieste di lavoro. Ed il momento causale, che mette in opera questa forza, dev'essere ricercato nell'aumento di quello stimolo stesso, che eccita l'azione cardiaca in condizioni fisiologiche, e particolarmente in una più forte pressione, che agisce sulla parte ventricolare endocardica.

Anche la muscolatura liscia può appagare improvvise e forti richieste con un aumento insolito di forze; così l'intestino supera improvvisi impedimenti rinvigorendo i suoi moti peristaltici.

La dimostrazione diretta che anche i reni (tessuto ghiandolare), in condizioni fisiologiche, funzionano soltanto con un'attività parziale e che possono accomodarsi anche a sforzi maggiori risulta dalle esperienze di estirpazione di un rene (Rosenstein). Subito dopo si vede, seguitando a mantenere l'animale nelle medesime condizioni d'alimentazione di prima, che la quantità d'urea eliminata da un solo rene è eguale a quella eliminata anteriormente, quando tutti e due i reni erano intatti.

Dunque il rene rimasto unico può sollecitamente fornire lavoro doppio di quello che prima eseguiva, mentre, in questo breve spazio di tempo, non potè certamente subire una modificazione istologica (ipertrofia) corrispondente a tale maggiore capacità. L'iperfunzionalità è anche in questo caso provocata dall'aumento dell'eccitamento normale adeguato, cioè dall'addensarsi nel sangue renale di sostanze orinose.

Anche per il sangue, e precisamente per le cellule sanguigne, si può dimostrare, che, in condizioni ordinarie, la loro capacità funzionale non viene posta in opera interamente. Dopo un salasso, secondo Bauer, non vi è alcun cambiamento nello scambio gassoso, nonostante che si verifichi una considerevole diminuzione della quantità assoluta dei corpuscoli rossi.

Per l'interpretazione di questo fatto si possono formulare due ipotesi: o si combina, dopo e in conseguenza del salasso, coll'emoglobina delle singole cellule più ossigeno di prima, oppure il complesso dell'ossigeno esistente nel sangue dell'organismo normale e nei suoi tessuti, supera di gran lunga la quantità di cui abbisogna l'organismo in condizioni fisiologiche.

Pflüger opina che la saturazione dell'emoglobina con l'ossigeno non è completa, ma la differenza è piccola e non potrebbe bastare a spiegare lo scambio respiratorio non modificato dal salasso, prescindendo dal fatto, che non è noto, come la diminuzione del numero delle emazie dovrebbe condurre ad assorbire più ossigeno.

Anche le esperienze di Finkler sul ricambio materiale negli individui che soffersero perdite forti di sangue (emorragie), e quelle di Pettenkoffer e Voit in una persona affetta da leucemia splenica pura, in cui, oltre il solito aumento numerico dei leucociti, eravi una diminuzione numerica dei corpuscoli rossi, dimostrano che la quantità assoluta dei corpuscoli rossi — i portatori dell'ossigeno — basta ancora per sopperire ai bisogni della vita, e portano a concludere, in termini generali, che la funzione dipendente dal lavoro degli eritrociti è capace di un certo accomodamento.

Secondo Nothnagel, che seguiamo fedelmente in questa esposizione, è difficile portare anche nel campo del sistema nervoso i concetti finora esposti; tuttavia alcuni fenomeni, conseguenti il taglio di un vago, accennano all'esistenza anche nel sistema nervoso, di una analoga capacità d'accomodamento mercè la forza di riserva fisiologica.

Molte altre osservazioni fatte su altri organi dell'uomo e degli animali mettono in evidenza l'esistenza di questa forza di riserva, la quale può diventare in stati patologici il *mezzo di compenso* per l'organismo.

Questi processi di compensazione non sempre però compaiono negli stati morbosi.

In una serie di malattie la intensità del processo patologico fa sì, che la distruzione di una parte di organo, o di un organo intiero, avvenga senza che siano possibili adattamenti o compensazioni.

In altre malattie compaiono dopo un periodo iniziale dei fenomeni compensatori, che per loro stessi costituiscono un nuovo pericolo.

Per spiegare i processi di accomodamento e di compensazione basta tener conto delle nuove condizioni fisico-chimiche e biologiche che si stabiliscono negli organi colpiti da un processo morboso (Nothnagel).

Appunti bibliografici.

I lavori più importanti sull'argomento sono sempre quelli di NOTHNAGEL, *Ueber Anpassungen und Ausgleichungen bei pathol. Zustände*, Zeitschr. f. klin. Med., vol. X, H. III; vol. XI, H. I e III, e vol. XV, H. II e III. — *Atti del Congresso medico internazionale di Roma*, 1893.

In queste pubblicazioni trovasi riassunta tutta la precedente letteratura.

Noi avremo più tardi l'opportunità di ricordare spesso la letteratura più particolareggiata che tratta di quest'argomento.

CAPITOLO VII.

La dottrina della morte (Tanatologia) [1].

Sui fenomeni della morte. — I fenomeni della morte nell'uomo. — La morte apparente e la riviviscenza. — Cause generali di morte.

A. — *Sui fenomeni della morte.*

Il processo vitale si fonda sullo scambio materiale; col cessare di questo fenomeno cessa l'esistenza degli organismi. Il silenzio definitivo di tutte le funzioni costituisce l'indizio che la morte è avvenuta.

Negli animali superiori il *momento della morte* viene segnalato dalla cessata attività cardiaca e respiratoria.

Si noti per altro che colla cessazione definitiva del lavoro cardiaco e della respirazione non sono scomparse tutte le manifestazioni vitali della sostanza vivente di un individuo.

È vero che in un tale organismo si sono spenti tutti i movimenti volontari muscolari; pur ciò non di meno i muscoli irritati dalla corrente elettrica o da un altro mezzo rispondono, alcune ore dopo avvenuta la morte dell'individuo, con contrazioni energiche. E delle contrazioni si vedono nei muscoli volontari nel momento in cui sopravviene la rigidità cadaverica. Questi ed altri esempi, che andremo adesso ricordando, stanno a dimostrare che *fra la vita e la morte i limiti non sono punto netti:* l'una va gradatamente a perdersi nell'altra.

Come si è detto, non è raro il caso di vedere ancora, in alcuni territori cellulari, poche ore dopo che nell'uomo siano cessate le attività cardiaca e respiratoria, certe manifestazioni vitali. Per esempio, gli epiteli vibratili, che rivestono alcune regioni delle vie respiratorie, presentano, tolti dal cadavere, un vero movimento attivo; e simile fenomeno si può osservare anche nei leucociti del sangue.

---

[1]) θάνατος = morte, λόγος = discorso.

La morte degli organismi da differenti tessuti ed organi consiste nella morte di tutte le singole cellule che li compongono: essa avviene pertanto successivamente, dopo che cuore e polmone abbiano taciuto per sempre. La natura diversa delle cellule, e della causa che ne produce la morte, fanno sì che il processo si svolga in modo diverso.

Il Verworn dice che il passaggio dalla vita alla morte è un fenomeno di *necrobiosi* [1]) (K. H. Schultz); comprendendo sotto questo nome tutti i processi che, cominciati da un insulto irreparabile nelle funzioni vitali, portano prima o poi la morte: e divide la necrobiosi in due gruppi, che hanno l'uno dall'altro differenze fondamentali.

I *processi istolitici* sono i rappresentanti di un gruppo: e si caratterizzano per la lenta e progressiva *diminuzione* dei processi normali vitali senza ch'essi modifichino la loro natura; mentre quelli dell'altro gruppo sono di *metamorfosi* e derivano da un cambiamento di carattere dei processi vitali normali, da una loro degenerazione. Ma di ciò parleremo particolarmente più avanti nella parte che riguarda la patologia cellulare.

Durante la *vita di un individuo* le cellule che lo compongono si modificano continuamente, e si avvicendano regolarmente morte e produzione di singoli elementi anatomici; ma si deve notare che talvolta, in certi periodi dello svolgimento di un essere, non solamente muoiono elementi cellulari, bensì anche scompaiono per *atrofia* — una forma di morte — degli interi organi. Il che fece dire a qualche fisiologo che la morte segna la fine naturale dello sviluppo.

Due sono le questioni che destarono sempre maggiore interessamento, e furono le più discusse.

Vi è una *morte fisiologica* tra gli organismi in genere e fra quelli più complessi in ispecie?

Ritenuta la morte una *necessità* per la sostanza vivente, vi sono degli organismi pei quali la morte non rappresenta cotesta necessità?

Il Weismann afferma che solo gli organismi pluricellulari debbono essere considerati come mortali, mentre ritiene quelli unicellulari, in un certo senso, immortali. Egli dice: « Se un infusorio non viene a morire per insulti esterni, quando esso sia arrivato ad una determinata grandezza si divide in due metà; delle quali ciascuna si sviluppa e si divide, alla sua volta, pure in due parti, e così di seguito fino all'infinito senza che vi sia mai un cadavere ». In questo modo il Weismann viene ad ammettere che, per una parte almeno della sostanza vivente, la morte non trovi la sua origine in cause interne, legate alla natura del protoplasma.

---

[1]) νεκρός = morte, βίος = vita.

E a sostegno di questa sua affermazione dice, che negli organismi unicellulari non è possibile l'insorgere della morte normale, perchè individui e cellule di fruttificazione formano un tutto uno; mentre negli organismi multicellulari, nei quali si differenziano le cellule somatiche da quelle di propagazione, la morte è perciò possibile.

Contro questo modo di vedere del Weismann sorsero da più parti serie e valide obiezioni. Si obiettò che, quando un organismo unicellulare si divide in due, il primo non esiste più; non vi è un cadavere, ma è però scomparsa una esistenza individuale.

Il Maupas con gli sperimenti sugli infusori, e l'Hertwig per altra via, dimostrarono la falsità della dottrina weismaniana; e giusta appare l'affermazione del Verworn, che non vi è una immortalità della sostanza vivente, ma una continuità nella sua discendenza. D'immortale non vi sarebbe nè un determinato sistema materiale, com'è la sostanza vivente, e nemmeno un complesso di determinati movimenti, com'è la vita; ma di tutto il mondo corporeo è immortale ed eterna soltanto la *materia elementare* con i suoi movimenti (Verworn).

B. — *I fenomeni della morte nell'uomo.*

Rare volte un malato muore senza che si presenti quel complesso di fenomeni, che si comprendono col nome di *agonia* [1]). Essa manca talvolta nell'uomo sano, che muoia per causa accidentale, e nel quale cessino improvvisamente tutte le manifestazioni vitali.

Morte rapida o *improvvisa* dicesi generalmente quella, in cui l'agonia dura poche ore.

E rapido e improvviso è quell'esito letale, che riesce inaspettato per le relative buone condizioni precedenti del malato. In quest'ultimo caso i sintomi agonici, quali i deliqui, la sonnolenza, i crampi, le respirazioni faticose, ecc., hanno una durata di qualche ora o di pochi minuti.

Questa forma di morte subitanea è frequente dopo una commozione cerebrale, dopo gravi operazioni, o in seguito ad una straordinaria eccitazione psichica; e nel cadavere non possiamo sovente scoprirne la causa. Così non sappiamo precisamente quale sia la causa della morte improvvisa in certi versamenti sierosi del ventricolo cerebrale, nell'enfisema dei margini polmonari, nelle anemie o nelle iperemie del cervello.

Nell'edema polmonare, nei casi d'intrusione di corpi estranei nelle vie respiratorie, nella penetrazione d'aria nelle vene, nella rottura del cuore, o dei vasi sanguigni, o del fegato, della milza, dell'utero, nelle emorragie interne, nelle emorragie della cavità del midollo spinale, la causa della

---

[1]) ἀγωνία = lotta, ansia.

morte rapida riesce evidente. Invece non si comprende perchè in alcune malattie croniche, che durano alle volte da alcuni anni, la morte si presenti improvvisa; come avviene spesso nella tubercolosi, nella bronco-polmonite dei vecchi, nei tumori, e nei rammollimenti cerebrali.

Nella gran maggioranza dei casi la morte è preceduta da una *agonia di lunga durata*, i cui fenomeni non sono in rapporto con la robustezza del corpo.

È opinione generale che i fenomeni agonici si confondano e si uniscano con quelli della malattia; in ogni modo prevalgono però sempre quelli, che indicano una paralisi funzionale.

L'agonizzante è spesso indifferente a quello che avviene a lui intorno, altre volte vi prende parte, e gli ritorna la scomparsa coscienza.

L'organo visivo è l'ultimo a perdere la sua funzionalità e specialmente l'irritabilità delle congiuntive è l'ultima a sparire. I muscoli non obbediscono più alla volontà; vi è il tremore, non esiste più alcuna espressione di forza muscolare.

I tratti mimici sono trasformati: le mascelle inferiori stanno cadenti, la bocca è aperta, le palpebre superiori sono pendenti, il bulbo sporgente, il naso affilato e freddo. Il volto è cianotico, con fondo giallo. Il riflesso congiuntivale finalmente si perde e compare la *facies Hippocratica*.

Nell'agonia la muscolatura degli organi respiratori è indebolita, il respiro si fa irregolare, si compie con fatica, accompagnato da singhiozzi e da profondi sospiri. I bronchi non di rado si riempiono di muco, che non può essere eliminato in causa della debolezza dei movimenti respiratori: allora sopraggiunge il rantolo mortale.

In queste condizioni l'esofago si paralizza, gli alimenti cadono con rumore nello stomaco. L'orina e le feci escono dal corpo per insufficienza di contrazione degli sfinteri.

Le contrazioni del cuore diminuiscono sempre più, il polso è piccolo, talvolta frequente, ma appena percettibile. La temperatura del corpo in generale si abbassa, ma nelle malattie nervose e infettive può invece aumentare, e tale aumento progredisce anche dopo la morte. Le temperature più alte riscontrate durante l'agonia si riferiscono a casi di tetano, in cui si verificò persino 44.75° C.

Generalmente si dice che l'ultimo respiro è quello che determina la fine della vita; più esatto sarebbe dire ch'è l'ultimo battito cardiaco, a segnare il momento della morte.

C. — *La morte apparente e la riviviscenza.*

Per morte apparente s'intende quella condizione degli organismi in cui *non si hanno manifestazioni vitali apprezzabili;* esse sono ridotte ai minimi termini, onde il quadro complessivo sembra eguale a quello della morte reale.

Una attenta osservazione di cotesto stato permette di scoprire di quando

-n quando un atto di respirazione, una, se pure debole, contrazione del cuore, qualche contrazione dei muscoli della faccia, dei muscoli oculari, e delle labbra.

Il più delle volte la coscienza manca; l'udito è però conservato. Queste condizioni di vita, che possono durare alcune ore o alcuni giorni, e che sono state descritte talvolta nell'isterismo, si possono paragonare a quelle degli animali ibernanti.

Esistono certamente delle persone, — senza tener conto dei mistici fachiri indiani, dei quali si raccontano tante cose strabilianti — che sotto l'impero della propria volontà possono ridurre le loro manifestazioni vitali, in ispecial modo quella dell'attività cardiaca e respiratoria, e l'irritabilità muscolare ai minimi termini (*vita minima*); sono appunto essi quelli, che ad un esame superficiale, sembrano ormai cadaveri.

La questione della morte apparente si collega con un'altra molto discussa, con quella della *reviviscenza*.

È noto che gli animali inferiori (i rotatori, i tardigradi, le anguillulide, gli infusori, le amebe) e i vegetali (i semi di frumento e i bacteri) disseccati all'aria, e rimasti anche a lungo in tali condizioni, non mostrano manifestazioni di vita, ma le riacquistano quando ritornano in un ambiente umido o nell'acqua.

Si discusse se cotesto fenomeno, chiamato dal Preyer di *anabiosi*, fosse un fenomeno di morte e di risurrezione, oppure se dovesse considerarsi come una *morte apparente*, o come un fatto di *vita latente* (Claude Bernard) o di *vita potenziale* (Preyer).

Si finì col convenire che negli organismi disseccati seguitano a sussistere le condizioni interne di vita, mentre mancano molte di quelle esterne; e invece negli organismi morti le condizioni interne hanno ormai subìte perdite irreparabili, mentre quelle esteriori possono pur essere ancora conservate.

Nell'*uomo* la morte apparente si può presentare nelle persone cadute in deliquio per eccessiva stanchezza muscolare, nell'isterismo, nell'epilessia, nell'eclampsia, nella catalepsia, nella forma asfittica del colera ed in altre malattie infettive, nella convulsione dei bambini ed infine nelle donne, dopo parti molto laboriosi. Inoltre si può osservare in seguito a forti perdite di sangue in persone deboli, in seguito a commozione cerebrale, a spavento per forte detonazione, ad avvelenamenti con gas irrespirabili, in seguito ad annegamento, a strangolamento, ad impiccamento; per scuotimento forte del corpo, per caldo eccessivo, per l'influsso del fulmine, ed in più per l'azione dell'oppio, del cloroformio e di molte altre sostanze velenose.

L'asfissia dei neonati è del pari una forma di morte apparente.

Vi sono dei *segni* per mezzo dei quali si riconosce la morte apparente da quella reale: essi si rilevano dalla osservazione prolungata, diretta ed indiretta, dei movimenti respiratori e del cuore, dall'esame dell'irritabilità muscolare e nervosa, che dovrebbe scomparire tre ore circa dopo avvenuta la morte, ed infine dall'esame della sensibilità cutanea.

Dalle macchie cadaveriche, dal freddo proprio del cadavere (*algor mortis*), dalla rigidità cadaverica, dai segni della putrefazione, dall'aspetto dell'occhio si hanno i *segni sicuri* della morte reale.

D. — *Cause generali di morte.*

La morte diviene inevitabile quando vengano a mancare negli organismi, sia improvvisamente sia successivamente, le condizioni interne o quelle esteriori di vita.

Sono *cause esterne di morte* per gli organismi viventi, in generale: la mancanza dell'ossigeno, quella dell'acqua e degli alimenti, le temperature e le pressioni che oltrepassino determinati limiti, le scariche elettriche e la corrente elettrica, che se è eccessivamente energica può decomporre il protoplasma vivente in breve periodo di tempo.

Vanno inoltre ricordate quelle innumerevoli sostanze chimiche, le quali agiscono come veleni sul protoplasma cellulare, ora modificandone i componenti chimici, ora alterando lo scambio materiale della cellula, per cui essa muore con un processo ora lento ora rapido.

La esistenza di *cause interne* di morte, proprie ed inerenti alla sostanza vivente, è messa in dubbio; e lo studio di esse si collega con quello della morte fisiologica, altro problema questo di sommo interesse per le scienze biologiche.

Si afferma che la *morte per vecchiaia* avvenga nell'uomo in seguito ad un accumularsi di cause esterne dannose, anche senza che l'organismo abbia mai sofferto per malattia.

Se ciò fosse esatto, una persona che non è stata mai malata, che si sottraesse a tutti i possibili danni esteriori, dovrebbe vivere più a lungo di quella che avesse subito infermità, e che si fosse sottoposta ad influenze deleterie di varia natura (Verworn). In realtà ciò non sempre avviene, ed in tutti gli organismi umani s'inizia, in un dato periodo della vita, indipendentemente dal genere di vita condotto, e da pregresse malattie, una serie di processi regressivi, identici in tutti, che caratterizzano la vecchiaia, e che portano il nome di *atrofie senili.*

Questa idea è antica, e fu messa in evidenza dal Cohnheim nella sua esposizione sulle cause delle atrofie.

Egli dice che il *marasma senile* [1]) si deve nella gran maggioranza dei casi all'influsso di momenti patologici manifesti; ma ciò non di meno non vi

[1]) μαραίνω = consumo.

può essere alcun dubbio che anche un uomo, il quale giammai abbia sofferto una vera malattia, con l'avanzarsi degli anni non vada incontro all'atrofia senile. È appunto per la costanza con cui nella vecchiaia si stabilisce in tutti gli organi del corpo un'atrofia più o meno notevole, che il Cohnheim affermò essere evidente il fatto, che le condizioni dell'atrofia senile sono fisiologiche e indipendenti da precorsi processi morbosi. Questo patologo ricorda, che lo sviluppo dell'organismo procede prima con grande energia, e che poi, ad un certo punto, si va sempre più rallentando. E cercando le leggi causali di cotesto fenomeno riesce logica la ipotesi, che le cellule che compongono un organismo posseggano una capacità riproduttiva molto energica nei primi anni, e che poi col tempo si vada affievolendo, fino a tanto che non sia più capace, nè sufficiente nemmeno a conservare le singole parti del corpo nel loro volume normale.

In questo modo si spiegherebbe l'*atrofia senile*, che avrebbe riscontro nell'*atrofia fisiologica*, quale avviene in diversi organi del corpo: il timo, gli organi genitali della donna, ecc., molto tempo prima dell'apparire della vecchiaia, senza che vi abbiano esercitato alcuna influenza le condizioni dell'ambiente.

Il Verworn, che raccoglie e commenta le idee del Cohnheim, dice che l'atrofia senile, che conduce alla morte per marasmo, non è che la fine ultima di una serie di processi evolutivi, che l'uomo, come qualunque altro animale, percorre durante la sua vita individuale.

La cellula uovo rappresenterebbe il principio, e il vecchio morente la fine naturale di uno sviluppo ininterrotto; la causa di tal fenomeno sta nella composizione della sostanza vivente, trasmessa alla cellula uovo per ereditarietà.

La *causa della morte naturale* non dipenderebbe quindi da una somma di cause esteriori, ma essa si trova nell'organismo vivente.

Ad onta di tali considerazioni il meccanismo della morte per atrofia fisiologica di organi, o di interi organismi non riesce chiaro, e noi ci moviamo tuttora, a proposito del quesito della morte naturale, in un campo molto oscuro, poichè non possiamo sufficientemente rappresentarci le cause interne, nè immaginare l'individuo del tutto sottratto all'influsso di quelle esteriori.

Nell'uomo varie sono le cause immediate di morte; e quelli organi, come il cuore, il polmone, il midollo allungato e il cervello le cui lesioni producono rapidamente la morte, si chiamano *atria mortis*.

Con molta improprietà di termine, cosa non rara nelle scienze mediche, si chiama col nome di *apoplessia* [1]) la morte che avviene per una lesione nel

[1]) ἀποπληξία, da ἀποπλήσσω = colpisco con violenza.

cervello o nel midollo allungato; per *soffocazione* quella che ha origine per lesione degli organi respiratori; per *sincope* [1]) quella che si presenta per lesione del cuore.

La causa immediata di morte non è sempre facile ad essere determinata sul cadavere, se anche sono palesi alcune alterazioni anatomiche di organi importanti.

La grande maggioranza degli uomini muore per malattia, ed anche nelle persone decesse per marasmo senile, oltre le alterazioni proprie di cotesto stato, se ne vedono altre, che stanno a confermare processi patologici recenti e di antica data.

Il numero delle morti per *malattie acute* non è minore di quello per malattie *croniche;* fra le prime hanno il primo posto le malattie infettive, benchè anche fra le seconde le infezioni prendano una parte considerevole.

Appunti bibliografici.

LE BON, *De la mort apparente et des inhumations*, 1866.

SCHULTZE, *Der Scheintod Neugeborenen*, 1871.

BICHAT, *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*, Paris 1805.

VIRCHOW, *Die Cellularpathologie*, ed. ted., Berlin 1871.

BERNARD CL., *Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux*, Paris 1878.

COHNHEIM, *Lezioni di patologia generale*, ed. ted., Berlin 1882. Trad. ital., Napoli.

WEISMANN, *Sulla durata della vita*, ed. ted., Jena 1882. — *Sulla vita e sulla morte*, ed. ted., Jena 1884.

GÖTTE, *Sull'origine della morte* (ted.), Hamburg und Leipzig, 1883.

MAUPAS, *Ricerche sugli infusori*, Archives de zoologie expér. et générale, tomo 6, serie II (contiene la letteratura).

VERWORN, *Fisiologia generale*, Bocca, 1897. — II edizione tedesca, 1900.

HERTWIG, *Die Zelle und die Gewebe*, Jena 1898.

Nelle pubblicazioni ora ricordate si possono trovare tutti i dati bibliografici, anche quelli che riguardano la *rivivisc**enza*.

1) συγκοπὴ, da συγκόπτω = taglio.

PARTE II.

Eziologia generale

CAPITOLO I.

Considerazioni generali sull'eziologia.

La *eziologia* [1], ossia quella dottrina che indaga e studia le cause dei morbi, divenne, negli ultimi due decenni, una delle parti più importanti della patologia. Ed al suo sviluppo rapido e sicuro non hanno contribuito unicamente le ricerche intorno alla natura degli agenti infettivi, ma vi cooperarono anche altri essenziali e validi fattori. Fra questi sono da ricordare le novelle nozioni di embriologia normale, i perfezionati metodi di tecnica sperimentale, i più precisi dati statistici, raccolti con criteri scientifici, e l'applicazione di molti metodi propri di altre branche delle scienze biologiche allo studio della patologia sperimentale, comparata, e infine la più completa conoscenza, acquistata in questa ultima metà di secolo, intorno alla patogenesi.

Non sarà inopportuno rammentare che l'importanza di una causa morbigena è ben di rado assoluta. Non sempre avviene che ad una determinata causa sempre consegua e risponda un determinato processo morboso: e non è raro il caso che un gruppo numeroso di persone si esponga contemporaneamente alla medesima causa morbigena, e non tutte ammalino, e che fra gli stessi ammalati si presentino i medesimi fenomeni morbosi, più caratteristici per quella determinata malattia, con una intensità molto diversa. Questi fatti, comunissimi, ci conducono ad affermare la esistenza di *disposizioni individuali* alle diverse malattie: disposizioni che hanno la origine loro nel differente vigore che posseggono i diversi organismi contro l'azione degli agenti morbigeni. Quando questo vigore è massimo, abbiamo la *immunità*, e allora l'individuo che può porlo in azione è *refrattario* agli agenti morbigeni.

---

[1] αἰτία = causa, λόγος = discorso.

Gli estremi, dentro i quali si graduano le disposizioni individuali, sono la *immunità* e le *idiosincrasie* [1]. L'una, come abbiamo detto, indica la refrattarietà agli agenti morbigeni: le altre significano una sensibilità anche di fronte all'azione di cause per intensità così minime, che di solito ben difficilmente riescirebbero a produrre stati morbosi.

La eziologia generale si occupa di tutte le cause morbose, tanto di quelle che comunemente chiamansi *dirette* od *occasionali*, quanto delle *predisponenti*, le quali rendono l'organismo poco resistente alle prime.

Non è sempre però possibile distinguere e delimitare precisamente le une dalle altre; sì che meglio si divideranno le cause di malattia in *necessarie* o *dirette* o *efficienti* o *operanti*, ed in *coadiuvanti:* e tra queste ultime si comprenderanno le *predisposizioni.*

L'esperienza ci insegna che le cause *dirette* si trovano comunemente al di fuori del corpo, e perciò vengono anche dette *cause esterne*; mentre le altre, che sono la risultante della organizzazione particolare del corpo animale o umano, e sono piuttosto di *natura predisponente*, diconsi *cause interne.*

Le cause necessarie non sempre sono sufficienti a produrre una malattia: quando agiscono quindi insieme con una causa coadiuvante, allora la malattia è cagionata da *cause associate.*

Le *cause necessarie* o *operanti* o *dirette* o *efficienti* consistono talvolta in agenti chimici o fisici, tal'altra in esseri parassitari, tal'altra ancora nella mancanza o nella soppressione di un organo.

Le *cause coadiuvanti* possono riferirsi all'eredità, allo sviluppo dell'organismo, alla costituzione e alla nutrizione, all'età, al sesso, alla razza, al clima, alle abitazioni, ecc. Talvolta anche certi agenti, meccanici, fisici e chimici, possono agire come cause coadiuvanti.

Un esempio generico sarà utile ad illustrare questa classificazione. Il bacillo di Koch è la causa *necessaria* della tubercolosi, ma non sempre è *sufficiente* a determinare lo sviluppo della malattia, poichè, per quanto virulento, introdotto in un organismo refrattario alla tubercolosi non può esercitare la sua azione distruttrice.

Se per altro questo organismo, naturalmente refrattario, o per una insufficiente nutrizione o per altra cagione venga a perdere la sua forza di resistenza, allora può soggiacere al bacterio e ammalare di tubercolosi: ed allora si può dire essere la infezione avvenuta per il concorso di due cause (*cause associate*), di cui una necessaria, rappresentata dal bacillo di Koch,

---

[1]) ἴδιος = proprio, σύν = con, κρᾶσις = composizione.

un'altra coadiuvante o predisponente, risultante dalla insufficiente nutrizione o da altri fattori.

Ancora: un veleno protoplasmatico (per esempio l'abrina o la ricina) introdotto in determinate dosi nell'organismo umano produce *necessariamente* un avvelenamento, ed appare quindi causa necessaria di malattia: mentre l'alcool alcune volte è causa diretta di malattia, per esempio della cirrosi epatica, altre volte riesce causa predisponente allo sviluppo della tubercolosi, e ciò a seconda della disposizione individuale che sussiste nella persona dedita al bere.

Il voler illustrare ampiamente il modo di agire delle varie cagioni di malattia, a giustificazione delle varie distinzioni che ho accennate, ci condurrebbe troppo oltre; in ogni modo si ricordi che non è facile cosa il raccogliere in gruppi distinti i vari fattori, che contribuiscono a determinare uno stato morboso, mentre la causa di molte malattie ci è ancora ignota od oscura, e sono ancora ben deficienti le nostre nozioni sulla importanza e sul modo d'agire delle singole cause morbigene. Di ciò potremo avere una prova quasi ad ogni pagina di questo libro; e impareremo ancora a comprendere come questi studi e queste ricerche incontrino spesso non lievi difficoltà.

CAPITOLO II.

Energie meccaniche quali cause dirette o predisponenti di processi morbosi.

Energie meccaniche di varia natura possono provocare direttamente delle lesioni nella continuità (*traumi*) [1] dei tessuti o degli organi, oppure determinare delle alterazioni materiali nelle cellule, senza lesioni di continuità; in altri casi possono anche rendere semplicemente l'organismo disposto all'azione di altre cause esterne od interne di malattia.

Le *lesioni di continuità* o *ferite* sono cagionate dalla penetrazione, violenta o no, o dal colpo di corpi estranei di varia consistenza nei tessuti e negli organi. Tali corpi estranei possono essere armi taglienti o pungenti, proiettili, ecc. Anche i corpi ottusi, se colpiscono con grande violenza (corpi contundenti), possono produrre dei traumi di varia natura; e talvolta, come ognuno sa, cagionano sino la rottura di organi interni (fegato, milza, rene, cuore, utero, stomaco, ecc.).

Anche senza ledere la continuità dei tessuti, un'azione meccanica violenta, che agisce sulla superficie esterna del corpo, può produrre delle lesioni nelle

---

[1]) τραῦμα = ferita, da τράω = ferisco.

cellule di organismi interni, e disturbi funzionali molteplici, quali si hanno nella commozione cerebrale, nello shock, ed in alcune lesioni del midollo spinale. Essi si manifestano con processi flogistici e degenerativi (spondilite traumatica, mielite traumatica, siringo-mielite, poliomielite anteriore, e forse sclerosi multipla).

Un insulto meccanico persistente — una pressione continuata e di una certa intensità — può pure determinare lesioni materiali nei tessuti; e la necrosi da compressione e il decubito acuto ne sono esempi. Al contrario una compressione meccanica costante e debole ha l'effetto opposto; agisce in genere come uno stimolo irritante sugli elementi, determinando un processo infiammatorio e talvolta una proliferazione di certi elementi anatomici. Ciò si verifica facilmente per riguardo ai tessuti epiteliali ed ossei, e secondo alcuni anche per certe ghiandole e muscoli.

Si è detto inoltre che certi insulti meccanici possono anche *predisporre* l'organismo ad alcune malattie, e in special modo ad alcune infezioni. Le contusioni del torace, se non producono a dirittura la polmonite e la pleurite, possono però predisporvi l'organismo, e influire anche sullo sviluppo di una tubercolosi latente, diminuendo la resistenza locale, determinando insomma un *locus minoris resistentiae*, nel quale i microrganismi trovano campo favorevole per esplicare la loro patogenità. Così l'osteomielite acuta ha spesso una origine traumatica, e la hanno talvolta l'endocardite infettiva, e la tubercolosi delle articolazioni.

Il trauma nell'atto stesso che lede i tessuti superficiali o gli organi interni può aprire ai microrganismi una porta d'ingresso e permettere la loro penetrazione nei tessuti.

Secondo alcuni patologi, in seguito ad un trauma si potrebbero sviluppare anche *disturbi funzionali senza visibili lesioni anatomiche* (malattie funzionali): è più probabile però che le alterazioni esistano, ma, o non siano rilevabili, o siano fino ad ora sfuggite anche ad un'accurata osservazione. In questa categoria alcuni mettono le molto discusse *nevrosi traumatiche*, nelle quali però, molto probabilmente, non si tarderanno in seguito a scoprire delle lesioni anatomiche del sistema nervoso centrale, poi il diabete zuccherino traumatico (traumi della testa), e la glicosuria transitoria.

Appunti bibliografici.

Intorno alla commozione cerebrale si consultino:

Duret, *Gazette méd. de Paris*, 1877.
Bergmann, *Die Lehre von der Kopfverletzungen*, Stuttgart 1880.
Gröningen, *Ueber die Shok*, Wiesbaden 1885.
Senator, *Ziemssen's Handbuch*, XIII.

Intorno alle ipertrofie ed infiammazioni per traumi si vegga:

Cohnheim, *Patologia generale*, 1882.

Krönlein, *Bericht aus Langenbeck's Klinik*, Suppl. Heft des Arch. f. klin. Chir., XXI, 1877.
Vedi il capitolo *Infiammazione*.

Sulle nevrosi traumatiche *Railway-spine*):

Ericksen, *On concussion of the spine*, 1875.
Leyden, *Archiv für Psychologie*, VIII.

CAPITOLO III.

Agenti termici quali cause dirette o predisponenti di malattie.

Combustione. — Insolazione. — Congelamento. — Raffreddamento.

In altra parte di questo libro si tratterà della patologia del calore animale, e quivi si riporteranno alcuni dati, riguardanti le reazioni dell'organismo alle oscillazioni della temperatura dell'ambiente. Qui basti ricordare, che la *superficie esterna del corpo* può venir profondamente alterata (*combustione*) dal contatto diretto con liquidi, o con corpi solidi o gassosi aventi alta temperatura, o anche dall'azione del calore radiante.

Si distinguono *combustioni* di vario grado: di 1.° grado, quando non vi sia alla superficie della pelle che una *iperemia*; di 2.°, quando vi è *infiammazione* e la formazione di vesciche; di 3.°, se il tessuto è *mortificato* e vi è formazione di un'*escara*; di 4.°, se vi è *carbonizzazione* del tessuto.

Quando la combustione oltrepassi nell'adulto un terzo della superficie del corpo, sopravviene inevitabilmente la morte. Se la morte sopravviene subito, dopo alcune ore, la causa immediata dell'esito letale si attribuisce da alcuno alla paralisi dei centri nervosi (*shok*), da altri alla diminuita pressione sanguigna per una dilatazione paralitica dei vasi arteriosi della pelle: se l'individuo sopravvive per alcuni giorni, pare accertato che si riscontrino gravi alterazioni nei corpuscoli rossi del sangue, i quali si distruggono, cedendo la loro emoglobina, che viene eliminata coll'orina (*emoglobinuria*). Anche organi parenchimatosi mostrano processi degenerativi più o meno profondi.

Sulla causa di morte per *insolazione* sappiamo ben poco. Nei paesi caldi, nel periodo in cui la temperatura dell'aria non è molto elevata (35°-36° C.) avvengono casi d'insolazione, seguiti da morte istantanea: e si dice allora, senza che se ne porti una dimostrazione diretta, che la morte sia causata dall'influsso diretto dei raggi solari sul cervello. A temperature del corpo molto elevate (42°-43° C.) si presentano disturbi circolatori (*cianosi*) e spesso processi infiammatori nelle meningi.

Non va dimenticato che casi cosidetti d'insolazione si osservano nei paesi

tropicali, anche quando non splende il sole, in giornate umide con temperatura molto elevata.

Vedremo più avanti quali siano le temperature più basse che le cellule viventi possono tollerare, e l'influsso che forti raffreddamenti esercitano su tutto il corpo o su singoli organi degli animali a sangue caldo; qui ricordiamo soltanto che temperature molto basse possono produrre la *morte per congelamento* dell'individuo o di singole parti del suo corpo, e che il medesimo effetto producono temperature anche non esageratamente basse, ma persistenti a lungo. Anche l'azione del freddo si manifesta con leggere infiammazioni, talvolta con la necrosi. Le persone deboli, esaurite, intossicate dall'acool in modo acuto, e talvolta i bambini, vanno incontro alla morte dopo poche ore che siano stati esposti ad una temperatura di — 15°.

Si opina da qualcuno che in tali casi la morte avvenga per una congestione del sangue negli organi interni, cagionata dalla contrazione persistente di tutte le arterie periferiche.

Oltre il congelamento, il *raffreddamento* rapido del corpo, col passaggio da temperature elevate a quelle più basse, può essere causa di malattia; e, come dimostrano anche esperienze fatte su animali, predispone a malattie infettive: forse perchè disturba la circolazione sanguigna. I medici hanno dato sempre grande importanza al raffreddamento del corpo quale momento eziologico di molte malattie, specialmente renali e del midollo spinale; ma con quanto fondamento non è stato ancora dimostrato nè dalla clinica, nè dalla patologia sperimentale.

Appunti bibliografici.

Intorno alla combustione si consulti:

WERTHEIM, *Oesterr. med. Jahrb.*, 1868.
PONFICK, *Berliner klin. Wochenschrift*, 1877.
LESSER, *Virchow's Archiv*, vol. 79.
SILBERMANN. *Ibidem*, vol. 119.
SALVIOLI, *Ibidem*, vol. 125.
WELTI, *Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie*, vol. IV, 1889.
KIGANITZIN, *Virchow's Archiv*, vol. 131.

Sulla insolazione vedasi:

WOOD, *Thermic fever or sunstroke*, 1872.
KÖSTER, *Berliner klin. Wochenschrift*, 1875.
SIEDAMGROTZKY, *Ibidem*, 1876.

Una gran parte della letteratura su questi due argomenti e sul congelamento e raffreddamento trovasi in quella parte di questo libro, che tratta della patologia del calore.

CAPITOLO IV.

L'elettricità quale causa diretta di malattia.

Le potenti scariche elettriche hanno effetti deleterii sull'organismo animale: effetti che si manifestano sotto forma di combustione della superficie del corpo e di paralisi dei nervi o dei centri del midollo allungato. Il fulmine uccide la quarta parte dei colpiti (Boudin); e nei sopravviventi si hanno paralisi talvolta passeggere, ma più spesso permanenti o definitive. Le correnti elettriche ad alta tensione possono produrre analoghi effetti.

Appunti bibliografici.

Sulle lesioni da fulmine o da elettricità (correnti d'induzione) leggasi:
RICHARDSON, *Med. Times and Gaz.*, 1869.
NOTHNAGEL, *Virchow's Archiv.* vol. 80, H. 2.
EBERTH, *Ueber Blitzverletzungen. Mitth. aus der Tübinger Poliklinik v. Dott. von Jürgensen*, Heft 2, Leipzig 1892.

CAPITOLO V.

Agenti chimici quali cause dirette di malattia.

A. — I VELENI.

L'azione dei veleni è molto varia: tal che, sottoponendo all'azione di una medesima sostanza tossica organismi di varia natura, alcuni di essi rapidamente muoiono, altri reagiscono e si difendono validamente, altri infine non rimangono da questa sostanza per nulla influenzati. La causa di questo vario modo di comportarsi è da cercarsi nella differente resistenza del protoplasma stesso [1].

I veleni agiscono sempre sul protoplasma.

Si chiamano *veleni generali* quelli che in certe concentrazioni uccidono qualunque organismo vivente; *veleni speciali* quelli che danneggiano soltanto certe classi di organismi.

I *primi* alterano principalmente il carattere chimico delle proteine attive, di cui è costituito il protoplasma vivente: e si possono dividere in *veleni ossidanti*, in *veleni catalitici*, in *veleni che agiscono producendo sali*, in *veleni sostituenti*.

Alla classe dei *veleni speciali* appartengono quelli che *intaccano l'albu-*

[1] Noi seguiamo in questa esposizione il sistema del Loew, detto *sistema naturale dell'azione dei veleni*, perchè ci sembra il più scientifico fra tutti.

mina del plasma di determinata configurazione e grado di labilità; le sostanze *proteiche tossiche*; i veleni che *distruggono la struttura della cellula* depositandosi nell'albumina attiva del plasma; le *basi organiche*; i veleni che *agiscono indirettamente* impedendo l'attività respiratoria, o decomponendo o sciogliendo le sostanze organiche.

I. — *Veleni generali.*

Tra i *veleni ossidanti* vanno considerati: l'ozono, il superossido d'idrogeno, l'acido cromico, il cloro, il bromo, l'iodio, il fosforo, l'acido arsenioso.

I *veleni catalitici* sono sostanze, che hanno una energia chimica rilevante ed in genere agiscono dapprima come anestesici; così il cloroformio, l'etere etilico, il cloralio, l'alcool ed alcuni altri idrocarburi.

I *veleni che agiscono sulle sostanze proteiche formando delle combinazioni saline* sono: alcuni acidi inorganici (acido cloridrico, fosforico) ed organici (ossalico, formico, acetico, lattico); alcune basi minerali solubili (potassa caustica, calce, barite, stronzite); i sali dei metalli pesanti (argento, mercurio, rame, piombo).

Tra i *veleni sostituenti* vanno considerati certi composti del gruppo del fenolo, l'acido cianidrico, l'idrogeno solforato, l'anidride solforosa, la formaldeide, l'acido nitrico.

Il *quadro complesso dell'avvelenamento*, quale si osserva nell'uomo e negli animali, è la conseguenza di una serie varia di fattori, di cui alcuni primari ed altri secondari.

Benchè spetti alla *tossicologia* la trattazione di questi veleni, tuttavia sarà utile accennare qui all'azione dei più comuni di questi *veleni generali.*

Il *fosforo* è capace di ozonizzare l'ossigeno ed agisce quindi quale veleno ossidante; di più sottrae altresì all'organismo l'ossigeno e determina una decomposizione delle sostanze proteiche; e la degenerazione grassa del fegato, che sussegue alla intossicazione per fosforo, è una prova di ciò; infine diminuisce i fenomeni respiratori nei tessuti.

L'*acido arsenico* è pure ossidante, poichè negli animali si converte in acido arsenioso: a sua volta quest'ultimo si può nuovamente trasfomare in acido arsenico. L'ossigeno delle cellule ossida quindi l'acido arsenioso invece che il materiale respiratorio (zucchero, grasso, respettivamente la lecitina), e l'acido arsenico che si forma agisce quale ossidante sul protoplasma vivente invece che sulle sostanze termogene. Da principio vi è un eccitamento ed una attività cellulare intensiva: il glicogeno scompare nel fegato, le cellule degenerano in grasso, l'eliminazione dell'urea è in aumento. Ai fenomeni intestinali segue paralisi del sistema nervoso centrale.

L'*acido fenico*, in dose tossica, agisce sugli animali paralizzando i centri nervosi, e pare si combini con le proteine attive delle cellule.

L'*acido cianidrico* ha un'azione, oltremodo energica, sui vertebrati (non così sugli organismi inferiori o sulle piante più elevate), e precisamente sulle cellule del sistema nervoso centrale (centri respiratori), e paralizza i processi respiratori nei tessuti.

II. — *Veleni speciali.*

Passando ai *veleni speciali*, i più importanti per noi sono le *proteine tossiche*, da non molto scoperte.

Nel 1884 furono trovate le prime albumine tossiche nel seme del *jequirity* (Bruylants e Vennemaud); poi anche nel veleno dei serpenti. Più tardi si isolò un'altra sostanza proteica tossica dai bacilli della tubercolosi (Hammerschlag); Buchner dimostrò nel 1889 che nel sangue di alcuni animali vi sono delle sostanze, che esercitano un'azione tossica sui bacteri, e, dopo le ricerche di Emmerich sulla distruzione dei bacteri nel sangue circolante, sorse l'idea che l'immunità dipendesse dall'esistenza di queste sostanze nell'organismo.

Le *proteine tossiche* si dividono in più gruppi:

1.° Quelle che provengono dai bacteri e sono velenose per gli animali: *tossialbumine* nel senso più stretto della parola;

2.° Quelle che vengono elaborate dall'organismo animale in condizioni normali o patologiche, e sono velenose per i bacteri: le cosidette *alexine* e le *immunto-xinproteine*;

3.° Quelle che vengono prodotte dalle fanerogame o da funghi superiori, e sono velenose per gli animali: l'*abrina*, la *ricina*, la *robina*, gli *enzimi vegetali*, la *fallina*;

4.° Quelle che provengono da alcuni animali, e sono velenose per altri animali: i *veleni del sangue dell'anguilla*, i *veleni dei ragni, dei serpenti*, gli *enzimi animali*.

Le proteine tossiche perdono la loro tossicità se riscaldate, mentre si trovano in soluzioni acquose, e la temperatura a ciò necessaria è diversa per ognuna e può variare di molto.

Le tossialbumine, come pure gli enzimi, spiegano un'azione somigliante sull'organismo animale, ed i fenomeni più caratteristici dopo una iniezione di tali sostanze sono l'edema e la formazione di fibrina: alcune (tetano) agiscono sul sistema nervoso centrale.

Per la loro costituzione e per le loro proprietà chimico-fisiologiche, le tossialbumine vennero ravvicinate agli enzimi in genere, e specialmente la abrina fu rassomigliata alla pepsina.

Delle sostanze tossiche appartenenti al 1.° ed al 2.° gruppo avremo occasione di tener parola con maggior ampiezza più avanti, trattando dei bacteri e dell'immunità; qui ricordiamo alcune particolarità, che si riferiscono alle proteine tossiche del 3.° e del 4.° gruppo.

Proteine velenose ricavate da alcune fanerogame e dai funghi superiori. — Nei semi dell'*abrus precatorius* si trovano una globulina (*abrina*) ed un albumoso, tossici ambedue: provocano la congiuntivite; e, iniettate nel corpo animale, determinano dei fenomeni gastroenterici, con abbassamento di temperatura e sonnolenza (Sidney Martin). L'abrina, più velenosa, iniettata nelle vene in piccole dosi (gr. 0,00001 per chilogrammo di animale) produce la coagulazione del sangue. Sciolta in soluzione al 10 per cento di solfato di magnesia a 75°-80° C. coagula.

Dal seme del *ricinus communis* si ricava la *ricina*. È micidiale, se iniettata nelle vene, anche in minime dosi (0,00003 gr. per un chilogramma di animale).

Dalla corteccia dell'*acacia* si ricava la *robina*, veleno più debole dei due antecedenti: e dall'*amanita phalloides* si ottiene la *fallina* (Kobert).

Gli enzimi. — Anche l'invertina, la pepsina, la diastasi, il fermento pepsinico, la mirosina e l'emulsina, sostanze proteiche che ricevettero il nome di *enzimi*, iniettate nel sangue riescono micidiali agli animali.

Sostanze proteiche velenose prodotte da alcuni animali. — Nel siero di sangue dell'anguilla (*murena*) i fratelli Mosso trovarono una proteina tossica la quale impedisce la coagulazione del sangue negli animali con essa trattati; questa sostanza fu chiamata *ictiotossico*. I fenomeni di avvelenamento che per essa si manifestano sono eguali a quelli provocati dal veleno dei serpenti: eccitamento, aumento dell'attività respiratoria, bradicardia e contrazioni energiche del muscolo cardiaco. Questa proteina coagula a 70° C., ed allora perde le sue proprietà tossiche: pure il succo gastrico, l'acido acetico, l'acido cloridrico distruggono il suo potere venefico.

Nel veleno delle vipere (*Daboia Russellii*), in quello del cobra e in altri veleni di serpenti si trovano delle proteine, tossiche per altre specie animali.

Effetti tossici delle basi organiche. — Alcune *basi organiche* (alcaloidi) hanno un'azione tossica appena percettibile; altre invece agiscono energicamente sul sistema nervoso di animali superiori. Si crede che tale proprietà consista in una loro capacità di combinarsi con le sostanze proteiche, che compongono le cellule, ed in queste combinazioni dimostrano una speciale elettività: così la *stricnina* agisce fortemente sul midollo spinale, mentre il *chinino* ha una azione più energica sul cervello e sui gangli cardiaci; e l'*atropina* agisce più particolarmente sulle funzioni del cervello, eccitandolo o paralizzandolo, ma fa sentire anche la sua influenza su certi nervi periferici.

Il *curaro* determina una paralisi delle terminazioni nervose motrici. *Altre basi organiche velenose* sono: la nicotina, la veratrina, la morfina, la protoveratrina, la coridalina, la cocaina, la muscarina: e mentre alcune sono costantemente tossiche per molte classi animali, su altre non mostrano alcuna efficacia.

Per esempio la *stricnina* (0,05 per cento) impedisce lo sviluppo di uova di rana: non così la *morfina* e l'*atropina*: e il coniglio sopporta bene dosi di atropina che ucciderebbero un uomo; mentre la *nicotina* e la *cocaina*, anche in piccole dosi, uccidono certi animali inferiori.

Appartengono ai *veleni che agiscono per via indiretta:*

1.° L'*ossido di carbonio*, l'*anidride carbonica* ed i *solfiti neutri*, che esercitano un'azione deleteria sui processi respiratori.

L'*ossido di carbonio* si combina con la emoglobina del sangue, e produce quindi nell'organismo un difetto dell'ossigeno: il sangue prende un colore rosso-ciliegia, e la morte avviene per asfissia.

L'*anidride carbonica* è meno potente: vien prodotta dalle cellule stesse dei tessuti durante il processo della respirazione, e da esse costantemente eliminata. Se però si raccoglie nei tessuti oltre certi limiti, ostacola l'assorbimento dell'ossigeno, e danneggia il protoplasma per la crescente acidificazione. Respirandone in abbondanza non solo resta nell'organismo l'acido carbonico da esso prodotto, ma vi si accumula anche quello proveniente dal di fuori; e si ha la morte per paralisi respiratoria e cardiaca, benchè nell'ambiente non manchi l'ossigeno. Gli animali a sangue freddo sono meno sensibili all'azione dell'anidride carbonica.

I *solfiti neutri* divengono velenosi convertendosi in solfati, poichè privano l'organismo di ossigeno e determinano così l'asfissia del sistema nervoso. E in egual modo agiscono quelle sostanze, come il pirogallolo, l'anthrarobina, la chrysarobina, che assorbono energicamente l'ossigeno atmosferico.

2.° Le *combinaziani dell'iodio*, gli *azoimidi*, i *nitriti* che divengono velenosi decomponendosi.

Le *combinazioni neutre d'iodio* agiscono come veleni in vario modo. L'ioduro di potassio, ad esempio, il quale si decompone sotto l'azione dei succhi acidi, riesce velenoso perchè nella eliminazione dell'iodio dall'organismo si ha un consumo di ossigeno.

Similmente l'iodoformio, in quanto contiene iodio, agisce tonicamente sul sistema nervoso.

I *nitriti* sono velenosi se vengono decomposti, perchè liberano acido nitroso. Anche altre *combinazioni dell'azoto* talvolta sono tossiche. Così il nitrito d'amile può paralizzare il sistema nervoso, e determinare glicosuria e poliuria, e velenosi possono riuscire il nitrometano, il nitroetano, il nitro-β-naftolo.

L'*azoimide* del Curtius è velenosa per i suoi vapori: iniettata sotto cute si trasforma in un sale neutro.

3.° I *sali neutri dei metalli alcalini.* — Per il *cloruro di sodio* gli animali hanno una grande tolleranza, e ne possono sopportare grande quantità; sono piuttosto tossici invece i *sali potassici.*

Il *rubidio* e il *litio* sono fortemente velenosi, e spiegano un'azione paralizzante sul sistema nervoso; i *sali di bario* e quelli dell'*acido ossalico* disturbano la funzione dei centri nervosi.

Ricorderemo infine che esistono *sostanze* d'altra natura, ma per lo più prive di azoto, la cui costituzione non è ancor ben conosciuta, le quali agiscono come *veleni speciali*: la digitalina, la digitossina, la digitonina, la pricrotossina, la strofantina, la cantaridina, ecc.

B. — Avvelenamenti endogeni ed exogeni.

L'avvelenamento, che avviene nell'organismo in seguito alla penetrazione dei veleni *esterni*, ora ricordati, dicesi *intossicazione exogena* (Jaksch), mentre chiamasi *intossicazione endogena* o *autointossicazione*, quella che è cagionata da veleni elaborati dall'organismo stesso.

Non è sempre nota la natura di questi veleni endogeni; e parimenti rimane ben spesso ignoto il luogo dove essi si formano. A quest'ultimo proposito ricordiamo che il disturbo nella funzione di un organo si collega talvolta con una autointossicazione, ma non perciò è detto che la produzione del veleno avvenga in questo solo organo: anzi è lecito credere che ne sia partecipe tutto l'organismo con il suo complesso ricambio materiale.

Le autointossicazioni troveranno più degno svolgimento in un'altra parte di questo libro (vedi *Patologia del ricambio materiale*); notiamo ora, che in seguito a gravi lesioni della pelle (combustioni, ecc.) e dei polmoni (soffocazione) si hanno degli autoavvelenamenti. Anche le lesioni dei reni producono delle gravi alterazioni del ricambio materiale d'origine tossica (l'uremia e l'eclampsia), e così pure le alterazioni funzionali del fegato, del

pancreas, della mucosa intestinale e di ghiandole a secrezione interna, quali la tiroide, le capsule surrenali ed altre ancora.

Secondo Jacksch riescono spesso *veleni endogeni:* i prodotti normali del ricambio materiale (*intossicazioni da ritenzione*), oppure i prodotti di un ricambio materiale alterato (*nosotossicosi*), oppure infine i prodotti di un materiale patologico, che dà origine a veleni, soltanto in determinate condizioni (*autotossicosi*).

Questa classificazione non è seguita da tutti (Kobert), ma nemmeno quella del Roger, che divide i veleni endogeni in due gruppi: *normali* e *patologici;* i primi dovrebbero provenire dalle cellule e dai processi digestivi del tratto gastro-intestinale; i secondi dalle cellule del corpo e dall'attività dei microrganismi patogeni.

Queste ed altre classazioni schematiche sono arbitrarie. Ciò forse si deve alle scarse nozioni che si hanno in generale sulle origini delle autointossicazioni, le quali formano invero una parte non poco importante nell'eziologia.

Appunti bibliografici.

Sugli effetti dei vari veleni sull'organismo avremo occasione di tenere parola in altre parti di questo libro. Nello studio dell'immunità e delle malattie infettive ricorderemo una parte della bibliografia, che riguarda le tossialbumine. Per gli altri veleni si consulti: LOEW, *Ein natürliches System der Giftwirkung,* München 1893. — KOBERT, *Lehrb. der Intoxicationen,* Stuttgart 1893. — JACKSCH, *Wiener klin. Woch.*. 1890. — *Die Vergieftungen,* Wien 1897.

CAPITOLO VI.

Le condizioni cosmiche quali cause dirette o predisponenti di malattia.

La dimora nelle regioni molto alte, dove la *pressione dell'aria* è molto più bassa che al livello del mare, può produrre degli sconcerti morbosi gravi, sebbene talvolta passeggieri: il *mal di montagna* appartiene a cotesta categoria di disturbi.

I fenomeni più caratteristici sono: esaurimento della forza muscolare, palpitazione eccessiva, forte battito delle arterie, deliqui, respirazione difficile ed irregolare, oppressione, sonnolenza, vomito, emorragie dalle gengive e dalle labbra.

Tutti questi disturbi che non dipendono, come si credette, dalla stanchezza, e che Paul Bert attribuisce semplicemente alla minor quantità di ossigeno ch'è negli alti strati dell'aria, cessano appena si discenda a circa 3000-3700 metri. Li soffrono anche i viaggiatori nei palloni aerostatici (vedi nel libro di P. Bert i resoconti sulle ascensioni di Sivel, Croce, Spinelli e Tissandier).

Un soggiorno di alcune ore in un ambiente dove la *pressione dell'aria* sia aumentata — fino a 4 atmosfere — non produce alcun danno al nostro organismo. Invece il passaggio repentino da un ambiente dove la pressione sia di 7-8 atmosfere, in un ambiente a pressione barometrica normale, ha funesti effetti sugli organi respiratori e circolatori (P. Bert).

Le ricerche moderne (Löwy, Zuntz, Lazarus) hanno dimostrato che il limite di minima pressione compatibile con la esistenza del nostro organismo è di circa 400 mm. di Hg.

Le alterazioni cui soggiace il sangue di coloro che abitano montagne altissime sono state soggetto di numerose ricerche, iniziate già da P. Bert. Il Müntz nel sangue dei conigli, nati da animali cresciuti sul Pic du Midi, trovò una quantità di ferro maggiore che in quelli nati al piano; e Viault vi constatò un maggior numero di corpuscoli rossi. Le loro osservazioni furono confermate ed ampliate da altri studiosi; ma ancora non siamo giunti a resultati sicuri e definitivi, e non possiamo ancora con precisione scientifica determinare gli effetti della elevazione sul numero e sulla qualità dei corpuscoli rossi.

Anche l'*azione dell'aria condensata* è stata argomento di studio. I palombari e alcuni operai addetti alla costruzione dei ponti debbono vivere per alcune ore del giorno ad una pressione di 3 o 4 atmosfere. I gravi disturbi (deliqui, fenomeni asfittici e altre affezioni speciali), che talvolta si presentano in queste persone, quando il cambiamento di pressione al ritorno nell'ambiente usuale fu troppo rapido, sembrano dovuti, per quanto conosciamo, a lesioni nel sistema nervoso centrale causate da embolie di azoto (Hoche).

Ricordiamo infine, benchè se ne sia già tenuta parola più sopra, che le *temperature basse* possono costituire un elemento predisponente verso certe malattie, e specialmente verso alcune infezioni, quali la polmonite cruposa e la erisipela; ciò fu dimostrato in modo convincente da numerosi recenti esperimenti. E parimenti influiscono le *temperature alte*: nei paesi tropicali gli Europei vanno soggetti ad anemie dette da tropici e ad altre malattie.

In ogni modo può ben tenersi per certo che v'ha un nesso strettissimo fra le *condizioni atmosferiche* d'un paese e la comparsa di certe malattie.

Appunti bibliografici.

JOURDANET, *Influence de la pression de l'air*, 1875.

P. BERT, *La pression barométrique*, 1878. — Queste due pubblicazioni contengono dei dati interessanti.

Veggasi inoltre gli *Ergebnisse d. Allg. Pathologie*, 1896 e 1897.

CAPITOLO VII.

L'inanizione quale causa diretta o predisponente di malattia.

L'organismo si nutre consumando le sostanze di cui è costituito — *inanizione* — quando per lungo tempo rimane senza alimento, sia per mancanza di cibo, sia per impedimenti meccanici nelle vie digerenti, o per rifiuto tenace dell'individuo stesso, come avviene talvolta nei pazzi.

Vedremo più tardi come si comporti il ricambio materiale nella fame (vedi *Patologia del ricambio materiale* e relativa bibliografia).

In generale, sopravviene la morte per inanizione quando l'individuo ha perduto il 40 per cento del proprio peso. Gli animali giovani tollerano meno l'inanizione di quelli adulti (Chossat). L'uomo normale, salvo eccezioni, può vivere in completa inanizione anche dodici giorni. A detta degli psichiatri i melanconici, se si nutrono di sola acqua, possono vivere alle volte oltre due mesi.

Nell'inanizione non tutti i tessuti vengono egualmente e contemporaneamente consunti. Il primo a sparire è il tessuto adiposo; gli tien dietro quello muscolare volontario; poi ne soffrono il fegato, la milza, il midollo osseo e il sangue. Il muscolo cardiaco e il sistema nervoso centrale non diminuiscono di volume e di peso; essi anche durante l'inanizione si nutrono e a spese degli altri tessuti.

Quanto abbiamo ora esposto vale per la *inanizione acuta*. Più frequente, purtroppo, e più lungamente dolorosa, e nei riguardi sociali più importante è la *inanizione cronica*, che proviene da insufficienza di alimentazione. Gli individui che vi sono sottoposti soggiacciono più facilmente ai germi infettivi, non solo in tempi di epidemie, ma anche nelle condizioni normali di ogni paese. La mancanza o la deficienza prolungata di sostanze proteiche negli alimenti scuote profondamente tutta l'organizzazione anche degli individui più robusti.

La mancanza d'acqua rende le mucose molto sensibili agli stimoli flogistici. Ma di tutto ciò ragioneremo più a lungo in un'altra parte del libro (*Eziologia delle malattie infettive*), e conosceremo allora i rapporti esistenti fra infezioni e inanizione cronica o deficienza di alcuni mezzi di nutrizione.

CAPITOLO VIII.

La deficienza dei mezzi di sussistenza può essere causa diretta o predisponente di malattia.

La *deficienza dell'ossigeno* può essere causa di malattia o addirittura di morte.

Un disturbo nello scambio gasoso dell'organismo provoca la *dispnea*, che è l'espressione di un eccitamento dei centri respiratori bulbari. Basta che per un forte lavoro muscolare si consumi una quantità di ossigeno superiore al normale perchè, rimanendone impoverito il sangue, subito i centri respiratori si commuovano; ed allora l'attività dei polmoni cresce oltre la normale, e si affretta fino a che non vengano reintegrate le subite perdite di ossigeno.

La *morte per soffocazione* avviene quando, qualunque ne sia la causa, l'accesso dell'ossigeno ai polmoni è completamente o quasi del tutto impedito, o quando l'organismo si trovi in una atmosfera nella quale la pres-

sione parziale dell'ossigeno sia al disotto di 0,04 della pressione atmosferica solita, valore minimo necessario alla respirazione. Nella soffocazione è caratteristico il fortissimo eccitamento dispnoico dei centri respiratori: ne segue che i muscoli accessori della respirazione esagerano pure l'attività loro, s'irritano fino i centri del vago, ed i muscoli di tutto il corpo soffrono forti crampi clonici. Tutto questo quadro sintomatologico si comprende col nome di *asfissia*. Subentra poi la paralisi dei centri bulbari, che è la causa immediata della morte. Nel periodo dell'asfissia, se il cuore possiede ancora una qualche attività, si può, col ritorno dell'ossigeno nel sangue, ristabilire l'eccitabilità dei centri nervosi; altrimenti, se il cuore si ferma, sopravviene in pochi minuti la morte per paralisi generale del sistema nervoso.

Ciò nell'asfissia con *decorso acuto;* invece in una serie di affezioni *croniche*, od a lento decorso, delle vie respiratorie, nelle quali a poco a poco una parte dei polmoni diviene inabile a funzionare, non vi è durante tutto il periodo della malattia la dispnea, e il malato provvede alla insufficienza dell'ossigeno limitando quanto più è possibile il consumo di esso con una assoluta quiete muscolare. Tuttavia il suo sangue rimane povero e manchevole: e, alterandosi tutto il ricambio materiale dei tessuti, ne conseguono fatti di metamorfosi grassa negli organi interni (muscoli, cuore, fegato, reni). E si palesa pure una *lenta soffocazione*, pel diminuire lento, ma progressivo, dell'ossigeno; allora diminuisce anche la eccitabilità del midollo, e quindi si indeboliscono quei meccanismi di regolarizzazione del respiro, che dipendono appunto da centri midollari: ciò produce ancora un rallentamento della respirazione; e così, di disturbo in disturbo e di diminuzione in diminuzione si procede fino a tanto che l'organismo, privato della quantità di ossigeno necessaria alla vita, si adagia nella morte senza fenomeni violenti.

CAPITOLO IX.

Gli alimenti ed il metodo di vita quali cause dirette o predisponenti di malattia.

Anche la *qualità dell'alimentazione* può essere causa diretta o predisponente di malattia.

Si vedrà più avanti che le sostanze organiche, decomponendosi o putrefacendosi, danno luogo a dei prodotti eminentemente tossici (ptomaine).

Il *botulismo* o *allantiasi* [1], cagionato dall'ingestione di carne guasta o di pesce putrefatto, si manifesta con fenomeni di gastro-enterite, seguita poi

[1]) ἀλλᾶς = botulus, salsiccia.

da un rapido e profondo collasso. Anche certi *mitili* possono produre simili gravi intossicazioni.

La *pellagra* è pure una malattia tossica, determinata da un veleno contenuto nel *mais* guasto, veleno che agisce principalmente sul sistema nervoso e produce disturbi trofici considerevoli.

L'*ergotismo* è un avvelenamento cronico provocato dall'ergotina, sostanza contenuta in un fungo, il *claviceps purpureus*, che si sviluppa su alcune graminacee; e specialmente sulla segale, che prende allora il nome di segale cornuta.

L'acqua contaminata con le feci o con altri materiali infettanti può contenere dei microbi patogeni, per esempio quelli del colera e del tifo, e così riuscire talvolta veicolo diretto di infezione.

Anche il latte, se contiene dei microbi (ed i più frequenti sono quelli della tubercolosi), può essere mezzo diretto di trasmissione di malattie.

Un'alimentazione non conforme alla costituzione ed ai bisogni di un organismo può essere una causa diretta di fatti morbosi o predisporre l'organismo a malattie. Così la gotta, la malattia dei ricchi, è certamente in relazione causale con una abbondante nutrizione carnea. E malanni e deformità possono pure essere cagionati dal *metodo di vita*, dalle costumanze, dalla moda.

La compressione del cranio nei neonati può determinare delle anomalie di forma del cervello, anche delle malattie nervose. Il busto talvolta ostacola il respiro e disturba la circolazione sanguigna, e, debilitando l'organismo, lo predispone a malattie polmonari. Non poche anomalie delle ossa del piede provengono da compressioni esercitate dalle calzature.

CAPITOLO X.

Lo strapazzo fisico e intellettuale quale causa diretta o coadiuvante di malattia.

A. — *Lo strapazzo fisico.*

Tanto il *lavoro neuro-muscolare eccessivo e persistente*, che determina lo strapazzo fisico-cronico, quanto l'*esaurimento fisico temporaneo*, dovuto ad un momentaneo eccessivo lavoro, e che induce nell'organismo umano o animale quell'esagerato senso di fatica che si dice *strapazzo acuto*, possono essere non trascurabili cause predisponenti di alcune malattie, e particolarmente, al solito, di alcune infezioni.

Lo strapazzo per sè stesso è uno stato morboso di *auto-avvelenamento*, che si manifesta principalmente con depressione o agitazione nervosa, con dolori muscolari, con debolezza cardiaca, con la febbre e con disturbi nella funzione orinaria.

Inoltre si presentano in generale delle alterazioni cerebrali che stanno ad indicare, secondo la loro entità, un proporzionale esaurimento delle cellule dell'encefalo, da cui, come è noto, dipende l'attività del sistema neuromuscolare volontario. Nei muscoli sottoposti a contrazioni troppo intense, o troppo ripetute, quindi ad una eccessiva fatica, si raccolgono in abbondanza l'acido lattico e i vari prodotti della disassimilazione — urea, leucina, tirosina, creatina, creatinina, ecc., — i quali, non potendo tutti venir eliminati o distrutti dall'organismo, determinano un avvelenamento acuto o cronico dell'organismo stesso.

Questi prodotti tossici degli esseri esauriti dal lavoro muscolare si ritrovano non solo nei muscoli sotto forma di creatinina (Liebig), ma anche nel sangue — e lo prova, tra l'altro, l'alterata secrezione renale, come l'aumento degli urati, la forte acidità e la tossicità dell'orina — e nei succhi dei tessuti, che si mantengono eminentemente velenosi anche se alla fatica susseguì un periodo di riposo (Mosso, Roger, Abelous).

In questa forma di autoavvelenamento diminuiscono sensibilmente i mezzi di difesa naturale dell'organismo, il quale diviene così più facilmente aggredibile. Alcuno ha creduto (Abelous) che le capsule surrenali abbiano una qualche funzione antitossica sui prodotti di disassimilazione; ma la cosa non è certa. Similmente è ancora oscura ed incerta la causa immediata dei disturbi respiratori e della circolazione; alcuno pensa che le sostanze tossiche le quali si accumulano, come si è detto, nell'organismo soggetto allo strapazzo fisico, esercitino un'azione stimolante sui centri della respirazione e su quelli cardiaci (Mosso), ma quali siano precisamente le sostanze tossiche capaci di esercitare un simile effetto, non è ancor dimostrato, nè da tutti (Johansson) si ammette tale interpretazione.

Lo strapazzo fisico non soltanto può essere causa predisponente alle malattie da infezione, ma sembra ancora che favorisca lo sviluppo di non poche malattie del sistema circolatorio (arteriosclerosi), dei polmoni e dei reni. Più dubbia ed ancora molto discussa è la questione se gli sforzi fisici continui possano determinare l'ipertrofia del muscolo cardiaco se non vi siano piuttosto alterazioni valvolari preesistenti (vedi a questo proposito la *Patologia del sistema circolatorio*).

L'atrofia muscolare progressiva sembra che si sviluppi anche semplicemente per l'influsso di un lavoro muscolare eccessivo (Leyden); e una identica causa hanno certi crampi muscolari propri dei telegrafisti, dei suonatori di piano, di coloro che scrivono molto con la macchina, ecc. Anche l'affaticamento esagerato degli occhi dispone a varie malattie dell'apparato di accomodazione.

B. — *Lo strapazzo intellettuale.*

Lo *strapazzo intellettuale* è causato da un lavoro della mente, sproporzionato alla potenzialità. Si crede che anche per esso si producano dei prodotti tossici, che si accumulino specialmente nelle cellule nervose. L'affaticamento intellettuale produce non solo fenomeni nervosi e psichici, ma provoca anche disturbi fisici, e specialmente alterazioni del ricambio mate-

riale di tutto l'organismo: onde, per tali sue conseguenze, può essere un fattore predisponente a malattie infettive del sistema nervoso e del ricambio materiale.

Appunti bibliografici.

Intorno alla fatica, specialmente dal punto di vista fisiologico, veggasi il libro di Mosso, *La fatica*, Milano 1892, e le successive pubblicazioni che videro la luce dall'Istituto di fisiologia di Torino, e trovarono pure posto negli *Archives ital. de biologie*, Torino, Clausen editore.

Kraus, *Die Ermüdung als ein Maas der Constitution*, 1897.

Sulle alterazioni dovute allo strapazzo negli animali:

Fiorentini, *La frollatura delle carni*, Milano 1893.

Intorno ai prodotti tossici che si sviluppano nello strapazzo fisico:

Rouqués, *Thèse de Paris*, 1893.

Johansson, *Skand. Archiv f. Physiologie*, 1893.

Arloing, *Surmenage des animaux*, Dict. encycl. des sciences méd., 1884.

Coustan, *Maladies imputables au surmenage dans l'armée*, Montpellier méd., 1894.

Abelous, *Atti del Congresso medico internazionale di Roma*, 1894.

Intorno allo strapazzo quale fattore predisponente alle malattie veggasi:

Carrieu. *De la fatigue et de son influence pathogénique*, Paris 1878.

Intorno allo strapazzo mentale veggansi i trattati speciali sulle malattie nervose:

Ribot, *Psychologie de l'attention*, Paris 1890.

Féré, *La pathologie des émotions*, Paris 1892.

La letteratura su questo argomento non è abbondante, nè sempre i lavori sono seri ed esaurienti.

Non poche pubblicazioni che riguardano le conseguenze di un eccessivo lavoro fisico sull'organismo umano o animale verranno ricordati nella parte speciale di questo libro.

CAPITOLO XI.

I disturbi o la soppressione delle correlazioni funzionali quali cause di malattia.

Tutte le parti del corpo di un individuo hanno fra loro le più strette relazioni e l'una dipende dall'altra; la vita normale è l'unanime armonia di tutte coteste relazioni e dipendenze. Questo fatto riesce vieppiù manifesto negli esseri più complessi.

Le relazioni reciproche dei vari organi e delle varie cellule fra loro sono sopratutto il risultato di una somma di processi fisici e chimici, che si svolgono dentro nelle cellule con un meccanismo ancora in gran parte sconosciuto.

Cotali fenomeni delle correlazioni funzionali sono assai evidenti pel caso di certe *funzioni ghiandolari*.

Parecchie ghiandole producono delle sostanze che si versano nel sangue e per questa via possono esercitare azioni dirette o indirette su altri organi. Un tal fatto, accennato al principio del secolo da Legallois, venne poi dimostrato con chiarezza del Cl. Bernard (1867). Egli annunziò che la cellula secernente crea ed elabora in sè stessa il prodotto di secrezione, e poi lo versa o alla superficie delle mucose o direttamente nella massa sanguigna. Distinse già allora le *secrezioni* in *esterne* ed *interne*. Egli considerò il sangue come un prodotto di secrezione delle ghiandole vascolari interne. Il fegato dei vertebrati superiori funzionerebbe sia come una ghiandola a secrezione esterna, i cui prodotti si versano nell'intestino, sia come una ghiandola a secrezione interna di cui un prodotto (il glicogeno) si verserebbe nel sangue. Quali ghiandole a secrezione interna andrebbero considerate la milza, il corpo tiroide, le capsule surrenali, le ghiandole linfatiche e qualche altro organo le cui funzioni sono ancor oggi in gran parte oscure (vedi *Patologia degli organi a secrezione interna*).

L'idea di Cl. Bernard venne ampliata ed illustrata dal Brown-Séquard. Egli pose in evidenza l'influsso che un organo ghiandolare esercita direttamente o indirettamente, mediante il sistema nervoso, su uno o più tessuti oppure su altre ghiandole: influsso concernente più che altro la nutrizione generale, oppure lo sviluppo d'una o più parti, o fors'anche di tutto l'organismo.

Partendo dall'osservazione che gli animali, privi delle *ghiandole genitali*, hanno un sistema nervoso debole, espresse l'idea che le ghiandole genitali, oltre che formare lo sperma, secernono una sostanza che agisce sul sistema nervoso quale elemento dinamogenico. Gli esperimenti sugli animali fatti da Brown-Séquard stesso e da altri (Gregorescu, Capriati, Zoth e Pregl) non sono però sufficienti a convalidare le dottrine del biologo francese; e, benchè sia ormai certo che spesso le donne sottoposte, per ragioni diverse, all'*estirpazione dell'ovaia* vanno soggette a disturbi nervosi, tuttavia non si può trarre da ciò conclusioni definitive.

È da ricordarsi per altro che in condizioni fisiologiche, mentre va scomparendo la funzione ovarica, la donna va spesso soggetta a disturbi nervosi, e pare che senta giovamento dalle iniezioni di estratti ovarici.

Che la *deficienza delle ovaie e dei testicoli* abbia un'azione sulle condizioni dello scambio materiale è facile persuadersene: basta considerare i fenomeni che seguono la castrazione: si ha sempre aumento di grasso nell'organismo, arresto dello sviluppo complessivo, mancanza di sviluppo della laringe e dei peli, eccitabilità del sistema nervoso, ecc. Sì che la ipotesi di Brown-Séquard sembra non priva di fondamento.

Anche la *osteomalacia*, malattia probabilmente infettiva (Morpurgo) in cui le ossa perdono la loro solidità, si vorrebbe far dipendere da un disturbo funzionale delle ovaie.

Recenti sperimenti d'estirpazione delle ovaie, del Curatulo e Tarulli, porterebbero ad affermare che le ovaie si comporterebbero come ghiandole a

secrezione interna, secernerebbero un prodotto, che serve alla ossidazione delle sostanze organiche fosforate; poichè, estirpandole, si osserva una ritenzione di fosforo ed in conseguenza un accumulo dei sali calcarei — la cui deficienza appunto si nota nella malattia sopraccennata — e il ristabilimento della solidità normale delle ossa.

Oltre i testicoli e le ovaie, sembra che anche la *ghiandola tiroide* agisca sui ricambi nutritivi.

Delle numerose ricerche pubblicate in questi ultimi anni su tale argomento, forse le più dimostrative sono quelle del Hofmeister.

L'estirpazione del corpo tiroide, lasciando intatte le ghiandole accessorie, determina nei conigli giovani un arresto di sviluppo: essi perdono a poco a poco la loro vivacità, dimagrano, rimangono piccini, il loro pelo si fa grosso ed irto; le ossa, specialmente quelle lunghe e del bacino, crescono pochissimo; nelle ovaie e nei testicoli hanno luogo delle alterazioni degenerative. E queste osservazioni sono state confermate da v. Eiselsberg e da Moussu, da Gley, che sperimentarono su animali superiori (agnelli, capre, maiali).

Ma non solo da queste e da altre ricerche sperimentali, sibbene anche dalle osservazioni sull' uomo è chiaramente dimostrato che la deficienza della tiroide, o una sensibile riduzione della sua funzione, non solo disturba la nutrizione di alcuni organi, talchè si producono considerevoli discrasie, ma anche determina uno stato di eccitamento del sistema nervoso centrale, che giunge talvolta fino alla tetania acuta. Nell'uomo questa condizione discrasica si presenta non raramente in seguito alla estirpazione della tiroide, ed allora prende il nome di *mixedema atrofico od operativo*.

Sembra che il *mixedema dei bambini* ed il *cretinismo congenito* dipendano dall'assenza congenita o dall'atrofia di quest'organo: e recenti ricerche tendono a dimostrare che in questi casi l'arresto dello sviluppo dell'organismo è identico a quello che si ha occasione di vedere nei giovani animali privati della tiroide.

Il sistema osseo ed anche altri tessuti soffrono la influenza di questa ghiandola.

Qui cade opportuno ricordare che, in base a coteste osservazioni, si tentò di usare la glandola tiroide, o il suo estratto, quale mezzo curativo in alcune di queste forme morbose; sperando così di avere una controprova della correlazione fra la deficienza della tiroide e i fenomeni di arresto di sviluppo o d'altra natura dell'organismo.

Benchè sia innegabile che alla soppressione completa e ad una forte riduzione funzionale della ghiandola conseguano i disturbi morbosi più volte ricordati, tuttavia noi ignoriamo la natura intima di cotesti fenomeni. Si suppone, ma ciò non è per ora che una mera ipotesi, che la tiroide riversi nel sangue per le vie linfatiche una sostanza elaborata dagli epiteli che rive-

stono i follicoli di questo organo, e che tale prodotto di secrezione sia atto a regolare il ricambio materiale necessario allo sviluppo del tessuto osseo od alla nutrizione del sistema nervoso, e così si spiegherebbe la presenza di disturbi trofici nel caso di mancate funzioni tiroidee.

Secondo un'altra ipotesi si suppone che, mancando la funzione della tiroide, si produca una intossicazione grave, la quale indebolisca tutti gli apparati organici.

In seguito agli esperimenti dell'Hofmeister e dell'Eiselsberg, e alle osservazioni di Horsley, di Walther, di Jonni e di altri molti, si tiene per fermo che la ghiandola eserciti un influsso sugli organi genitali: ovaia, testicoli, utero, e sulle ghiandole della secrezione lattea.

Una correlazione esiste parimenti fra il *testicolo* e la *prostata*, e fra le *ovaie* e l'*utero*, prodotta probabilmente dalla comunanza dei plessi nervosi. Negli animali castrati la prostata si atrofizza, e ciò avviene pure nell'uomo.

Qualche chirurgo sostiene che le ipertrofie prostatiche si curano asportando via i testicoli o mediante la legatura o mediante la sezione dei canali deferenti. Similmente pare che si atrofizzi anche l'utero in seguito alla soppressione delle ovaie.

La ipotesi che la *ghiandola pituitaria* eserciti un influsso trofico sul sistema osseo, determinandone un eccessivo sviluppo, come nell' acromegalia, non ha ancora una seria base scientifica; ma anche di ciò tratteremo più avanti.

I disturbi funzionali del *pancreas* o la soppressione di quest'organo producono, come dimostrarono nel 1889 Mering e Minkowsky, il *diabete zuccherino*. Da questo fatto, confermato da non pochi esperimentatori, si potrebbe trarre la conclusione che allo stato normale il pancreas regoli la produzione e il consumo dello zucchero.

Gley crede che sia necessario ammettere che il pancreas secerna una sostanza (fermento), la quale, arrivando al fegato per la vena porta, agisca direttamente sulla cellula epatica: e sebbene sia del tutto sconosciuta questa azione, pure, a sostegno della ipotesi suddetta, sta l'osservazione del Minkowsky, che il fegato degli animali privati del pancreas non contiene più glicogeno. Sembra quindi che il fegato abbia perduto, in assenza del pancreas, la sua proprietà di fissare lo zucchero sotto forma di glicogeno; e quindi par lecito concludere che fra queste due ghiandole vi sia un'associazione funzionale per la trasformazione e l'utilizzazione dello zucchero.

Sembra che anche le *capsule surrenali*, mediante i loro elementi cellulari, abbiano una qualche influenza sulla nutrizione generale: e paiono destinate a neutralizzare le sostanze tossiche dall'organismo prodotte durante la fatica (Abelous, Auld, Carbone, Lubarsch).

Appunti bibliografici.

BROWN-SÉQUARD, vedi *Atti* della Société de biologie, della Académie des sciences e *Archives de physiologie* del 1889-1894.

GREGORESCU, *Société de biologie*, 1892.

CAPRIATI, *Annali di nevrologia*, 1892.

GAUTIER. *Les toxines microbiennes et animales*, Paris 1896.

Sulle funzioni ghiandolari si consultino:

PETRONE, *Archives ital. de biologie*, vol. V.

MARTINOTTI, *Centralblatt für allg. Pathologie*, vol. I.

BERESOWSKY, *Beiträge von Ziegler*, vol. XIII.

EISELSBERG, *Wiener klin. Wochenschrift*, 1892.

GLEY, *Archives de physiologie*, 1892-1894.

HOFMEISTER, *Deutsche med. Wochenschrift*, n. 22, 1896.

MERING und MINKOWSKY, *Archiv für exp. Pathologie*, vol. XXVI.

PONFICK, *Virchow's Archiv*, 1889-90.

RIBBERT. *Archiv für Entwickelungsmechanik*, vol. I.

VASSALE e GENERALI, *Archives ital. de biologie*, vol. XXV.

Per la letteratura più completa sull'argomento si consulti il capitolo XI del libro recente di HERTWIG, *Die Zelle und die Gewebe*, Jena 1898. Quivi sono ampiamente trattati tutti gli argomenti che interessano la correlazione funzionale anche dal punto di vista embriologico.

Ricordiamo che tutte queste questioni, ora qui brevemente accennate, verranno in seguito più ampiamente svolte; alcune troveranno posto nella Patologia degli organi ghiandolari a secrezione interna, altre nella Patologia del ricambio materiale.

CAPITOLO XII.

Il clima quale causa predisponente alle malattie.

Per *clima* s'intende uno spazio di terra e di cielo contenuto tra due paralleli tanto distanti fra loro, che i fenomeni meteorologici ed astronomici ed i loro effetti siano quivi almeno in parte differenti da quelli degli spazi vicini. Dal clima dipendono le variazioni delle stagioni, della temperatura; quindi le varie produzioni del suolo.

Questa è la definizione comune, ma nel nostro caso con la parola *clima* comprendiamo e compendiamo tutto quel complesso di fatti o di condizioni dell'atmosfera o del terreno che hanno una qualche relazione o influenza sulla vita animale: la posizione geografica della località, la sua altitudine sopra il livello del mare, la qualità del terreno, le condizioni igrometriche, la temperatura delle varie stagioni e dei vari giorni ed ore, la direzione dei venti e la vegetazione. Colla conoscenza di questi e di altri fattori — tra i quali non vanno dimenticati quelli che riguardano la morbigenità e la mortalità localmente predominanti — si può stabilire la salubrità o meno di un clima.

Della distribuzione delle malattie nei vari climi si occupa la dottrina che studia la *diffusione geografica delle malattie*.

Che il clima eserciti una influenza sulle razze è indiscutibile. L'organismo umano e animale è capace, entro certi limiti, di adattarsi ai cambiamenti delle condizioni esterne. L'acclimatazione dell'europeo nei paesi tropicali non riesce facile; e se anche un individuo vi si adatta, i suoi figli riescono deboli e per lo più sterili, come è stato osservato frequentemente nelle Indie inglesi: allo stesso modo, animali o uomini portati da climi tropicali o caldi, in quelli temperati o freddi, si indeboliscono, e rimangono prédisposti a molte malattie, specialmente di natura infettiva.

Passando da un clima temperato ad un clima caldo il sistema nervoso rimane nei primi tempi molto eccitato, poi depresso; le funzioni dell'apparato digerente diventano molto tarde. La secrezione del sudore è quasi sempre abbondante, mentre diminuisce la eliminazione dell'orina; l'attività cardiaca cresce, il polso si fa frequente, il numero delle respirazioni aumenta. Così l'organismo, impoverito di sangue, mal nutrito, debole, è disposto non solo alle comuni infezioni, ma anche a tutte le malatttie speciali del clima. Nè meno dannosi riescono i climi eccessivamente freddi.

Appunti bibliografici.

Per la bibliografia vedi: *Patologia dell'economia calorica.*
SCHEUBE, *Die Krankheiten d. Warmen Länder*, 1900.

CAPITOLO XIII.

La costituzione, l'abito e il temperamento quali cause predisponenti alle malattie.

Per *costituzione* s'intende generalmente quella condizione dell'organismo, rappresentata dal grado di resistenza che esso oppone alle influenze interne ed esterne. Questa condizione caratteristica può essere duratura, o può cambiare col mutare della nutrizione, del metodo di vita, della professione, ecc. o col sopravvenire di malattie: dipende ancora dalla struttura del corpo, dal rapporto esistente fra le singole parti che lo compongono, dalla loro attitudine al normale funzionamento, e dal potere degli organi regolatori.

L'espressione esterna della costituzione si chiama *abito*. N'è parte integrale il *temperamento*, che è l'espressione dello stato d'animo dell'individuo e della sua attività cerebrale.

Alla costituzione, all'abito e al temperamento si dette per il passato una grande importanza, e si distinguevano artificiosamente le varie costituzioni in tanti gruppi, mentre ciò è in realtà impossibile, poichè tanti sono gli uomini, tante sono le costituzioni.

Ancor oggi si dice *robusta* e *vigorosa* la *costituzione* di quegli individui che hanno corpo ben costruito, sistema osseo e muscolare bene sviluppato, polso ampio e tranquillo, grande capacità respiratoria, e ben attive le funzioni nutritive e della digestione. In questi individui si ha una grande attività dello scambio materiale; è pronta la rigenerazione dei loro tessuti; e

la resistenza alle cause di malattie è forte. Il vigore e la robustezza sono più frequenti nell'uomo, fra i 20 e i 50 anni; più rari nelle donne.

La *costituzione debole*, ch'è il contrapposto, si distingue in *irritabile* e *linfatica*. La prima si osserva nelle donne e nei bambini, con poco sviluppo muscolare, colorito cutaneo pallido, facoltà intellettuali pronte, temperamento irritabile.

I medici antichi la qualificavano *d'irritabilità cerebrale* quando al minimo rialzo della temperatura l'individuo delirava; *d'irritabilità spinale*, se erano facili le convulsioni. Tra le costituzioni deboli irritabili sono anche da comprendersi la *costituzione catarrale*, che si riconosce per la pelle sottile, che suda facilmente, e per la disposizione alle affezioni catarrali; e la costituzione *biliosa* caratterizzata dal colorito olivastro della cute, dalla cupa pigmentazione dell'iride, e da una pronta reazione nervosa.

La *costituzione linfatica* si caratterizza per un abbondante sviluppo di adipe in tutti i tessuti, e leggere tumefazioni delle ghiandole linfatiche, per uno scarso sviluppo dei muscoli: tarda è la reazione nervosa, lento il ricambio materiale, e poco vigorosa la rigenerazione degli elementi cellulari.

L'*abito* si è detto che è l'espressione della costituzione: esso viene stabilito specialmente dai rapporti fra la lunghezza ed il peso pel corpo, dalla forma del corpo, dal colorito, dalla posizione abituale del corpo, dalla quantità di sangue contenuta negli organi e da altri caratteri.

Si ammette generalmente che nelle costituzioni robuste la media dell'altezza è per l'uomo di 168 centimetri, per la donna di 157 centimetri; e la media del peso è rispettivamente di 65 e di 54 chilogrammi.

Costituzione, abito e temperamento hanno, salvo casi speciali, un'importanza assai relativa per la disposizione alle varie forme morbose.

Appunti bibliografici.

Intorno alle questioni ora accennate si trovano dei dati negli antichi trattati di patologia. Meritano speciale menzione due pubblicazioni, molto interessanti dal solo punto di vista teorico:

BENECKE, *Die Anatomische Grundlagen der Constitutionsanomalien*, Marburg 1878.

JAEGER, *Seuchenfestigkeit und Constitutionskraft*, Leipzig 1878.

CAPITOLO XIV.

Rapporti fra l'età e la predisposizione alle malattie.

Alcune malattie si presentano unicamente o a preferenza in determinati periodi della vita individuale, e perciò si ritiene l'*età quale momento coadiuvante* al loro insorgere.

L'*età*, che comprende il periodo dell'allattamento (dalla nascita fino circa al decimo mese di vita), l'infanzia (che dura fino ai 7 anni), la pubertà (dai 7 ai 14 anni), e la gioventù (il cui primo periodo chiamasi adolescenza), fino al 25.° anno, si dice dell'*accrescimento*; si chiama *stazionario* quello dell'età adulta (dai 25 ai 45 anni) e dell'età matura o attempata (dai 45 ai 60 anni). Poi segue il periodo di *declinazione*, ossia la vecchiaia.

Nell'età infantile attecchiscono facilmente i virus di malattie esantematiche (scarlattina, morbillo, varicella, roseola). Nei neonati e nei lattanti invece hanno presa altre dermatosi. Il lupus si sviluppa tra il 3.° ed il 20.° anno di vita. La rachitide dal 3.° anno in là.

Nell'infanzia e nella pubertà sono più frequenti che in altre età le affezioni delle ossa e del midollo osseo. Nel primo anno di vita sono frequenti cause di morte le affezioni intestinali.

La pertosse è una malattia che si verifica specialmente in bambini che non hanno oltrepassato il primo decennio; la meningite tubercolare si presenta con maggior frequenza fra il 2.° ed il 7.° anno.

I disturbi cardiaci e circolatori, le alterazioni delle pareti vasali sorgono di solito dopo il 40.° anno di vita; la paralisi agitante comincia di solito dopo i 60.

La tubercolosi miete numerose vittime fra i 15 e i 30 anni, e poi nell'età avanzata.

Alcune malattie nervose, per esempio la paralisi infantile, si ha nei 3 primi anni di vita, mentre altre si presentano nel periodo fra i 25 e i 45 anni (sclerosi multiple del sistema nervoso centrale).

La gotta ed alcune malattie del ricambio appaiono fra i 40 ed i 50 anni. Il carcinoma si presenta di solito dopo i 35.

Molti altri esempi ancora si potrebbero aggiungere: ma bastino questi a dimostrare che la predisposizione per alcune malattie è legata specialmente alla condizione di sviluppo dell'organismo.

Appunti bibliografici.

Dei dati importanti su questo angomento si trovano specialmente nel *Manuale di patologia speciale medica* dello ZIEMSSEN.

CAPITOLO XV.

Il sesso e la predisposizione alle malattie.

La predisposizione ad alcune malattie è più sviluppata in un sesso che nell'altro. Nella donna, secondo le statistiche, predominano alcune malattie, che sono più rare nell'uomo; e viceversa.

Così vediamo nella *donna* di frequente l'isterismo, le malattie del sangue, specialmente la clorosi, la malattia del Basedow, l'ulcera del ventricolo ed altre ancora; mentre le ernie, la tabe dorsale, le atrofie muscolari, la cirrosi del fegato e le malattie renali sono più frequenti nell'*uomo*. Ma di queste affezioni, più che nel sesso, è da cercarsi la cagione predisponente nel metodo di vita, e nella educazione fisica ed intellettuale diversa dei due sessi.

Vi sono però altre malattie il cui sorgere è veramente collegato alla *vita sessuale*. Così la mestruazione, la gravidanza e il puerperio, l'allattamento, l'età critica, predispongono la donna ad una serie di disturbi ignoti al-

l'uomo, e preparano la via e il terreno a malattie consecutive, talune infettive, altre del sistema nervoso e circolatorio.

Generalmente nascono più maschi che femmine, ma la mortalità fra i primi è più forte che tra queste; tal che, persistendo questo fatto, ne deriva che le femmine siano nel mondo in maggioranza dei maschi. Così almeno generalmente si afferma colla scorta delle statistiche.

Nella pubertà le femmine soffrono più facilmente di clorosi che i maschi, ed anche hanno più frequenti disturbi dipendenti dagli organi genitali.

Al principio dell'età matura tutti e due i sessi sono disposti egualmente alle malattie d'infezione, salvo che la peritonite si presenta di rado nei maschi, mentre questi soffrono più spesso di malattie polmonari e pleuriche.

Le malattie che sono più frequenti causa di morte, quali la tubercolosi e i tumori maligni, colpiscono in egual proporzione i due sessi.

Si ritiene generalmente che la donna sia più resistente ai dolori fisici che non l'uomo.

Appunti bibliografici.

Anche su questo argomento, i dati che si trovano nel precitato libro dello ZIEMSSEN sono i più diffusi.

CAPITOLO XVI.

La razza e la predisposizione ai mali.

Nello studio delle malattie infettive si rileva facilmente come le varie razze animali siano passibili in modo ben diverso ad una identica causa parassitaria; ugual fenomeno si riscontra anche tra gli uomini.

È un fatto che le *razze colorate* sono più facilmente e più spesso colpite dal colera, dalla peste, dalla lebbra, dal vaiuolo, dalla tubercolosi e dalle infezioni provocate dai piogeni: ma resta a vedere se questa maggiore sensibilità loro per le malattie infettive derivi da altre cause che non siano quelle dell'ambiente, come la cattiva nutrizione, la poca pulizia personale, la mancanza di regole d'igiene sociale, i quali fatti contribuiscono tutti a diminuire la naturale resistenza dell'organismo. Secondo alcuni non è affatto dimostrato che vi siano malattie speciali di razza.

Se, per esempio, in un'epidemia di peste sono colpiti quasi esclusivamente gli indigeni, ciò è perchè questi vivono in ambieni antigienici, e sono mal nutriti o addirittura sofferenti per inedia.

È però vero che alcune malattie esantematiche sono più frequenti fra la *razza bianca*, e specialmente in Inghilterra ed in altri paesi nordici che in quelli meridionali, e così parecchie affezioni del ricambio materiale — fatto quest'ultimo che si può spiegare coll'abbondante e intemperante uso d'alimenti ricchi di materiali azotati; — ma si badi pur sempre che molti degli esempi di predisposizione, che si ricordano dagli autori per dimostrare la morbigenità propria di alcune razze umane, vanno accettati con riserva, poichè non vi si fa astrazione da tante altre condizioni essenziali d'ambiente, di metodo di vita, di educazione fisica e morale.

Appunti bibliografici.

Dei dati su questo argomento si trovano anche nei trattati di malattie dei paesi caldi vedi: Rho, *Malattie dei climi tropicali*, Torino 1898, Scheube, *Die Krankheiten d. Warm. Länder*, 1900, e nell'Uhle e Wagner, *Manuale di patologia generale*.

CAPITOLO XVII.

Le professioni.

Vi sono delle malattie che si sviluppano con maggiore frequenza fra gli individui che esercitano certe professioni, così il carbonchio nei conciatori, l'avvelenamento per piombo negli stagnini, ecc. Tali malattie insorgono per *cause specifiche*, a cui l'individuo per il suo mestiere si espone direttamente; ma non è di coteste che qui si debba tenere parola. Invece vanno ricordate quelle predisposizioni, che sono determinate dalle condizioni in cui sono costretti a vivere alcuni lavoratori, e che riescono *cause coadiuvanti* di malattia.

Con alcuni esempi ci spiegheremo più chiaramente.

Un lavoro forzato degli organi respiratori dispone a varie malattie della faringe, della laringe e dei polmoni: di ciò ci danno prova i suonatori di istrumento da fiato e i parlatori di professione. E alle varie malattie polmonari, specialmente alla tubercolosi, sono più facilmente soggetti quegli operai, che lavorando in ambienti polverosi, hanno le mucose delle vie respiratorie esposte a molteplici insulti.

Lo stare sempre forzatamente ritti, come avviene per i tipografi e per i camerieri, predispone a disturbi circolatori degli arti inferiori; ed il rimanere, per consuetudine necessaria, col torace ripiegato in avanti, come fanno i tessitori, i calzolai, i sarti, ecc., senza che i polmoni possano estendersi liberamente, predispone a malattie di varia natura delle vie respiratorie.

Il portare forti pesi nell'età dell'accrescimento predispone a deformità della colonna vertebrale, a quelle delle estremità inferiori, alla carie delle vertebre del collo.

Nelle professioni liberali l'attività mentale eccessiva è un momento predisponente per le malattie nervose.

In genere la povertà, comune fra gli operai, facilita la via a non poche malattie, in ispecie infettive; e la esuberante nutrizione degli individui appartenenti alle classi agiate apre loro la via alle alterazioni del ricambio materiale.

Appunti bibliografici.

È un lavoro ottimo quello di Hirt, *Le malattie dei lavoratori*, 1871-76, e di Eulenburg, *Handbuch der Gewerbes-Hygiene*, 1876.

La prima e ancor sempre interessante pubblicazione su questo argomento è quella del Ramazzini, 1722.

Le malattie professionali d'interesse per l'igiene sono ampiamente considerate nei *Trattati d'igiene*.

CAPITOLO XVIII.

L'eredità e l'ereditarietà.

Introduzione e definizione dell'eredità e dell'ereditarietà. — Le diverse forme di trasmissione dei caratteri ereditari: la riproduzione asessuale, la riproduzione sessuale, la scissiparità e la gemmazione. — I fatti dell'ereditarietà dei caratteri fisiologici: la generazione alternata, l'atavismo, la palingenesi, gli organi rudimentali, le variazioni individuali, l'ereditarietà delle funzioni, l'ereditarietà dei caratteri psichici, l'ereditarietà dei caratteri acquisiti, la telegonia. — I fatti dell'ereditarietà dei caratteri patologici: l'atavismo, le degenerazioni, le varie malattie ereditarie, i caratteri teratologici. — Le leggi dell'eredità: l'eredità omocrona, l'eredità omotopa, l'eredità limitata dal sesso. — Le teorie dell'ereditarietà: teoria della pangenesi (Darwin), teoria delle unità fisiologiche (Spencer), teoria della perigenesi dei plastiduli (Haeckel), teoria dell'idioplasma (Naegeli), teoria della pangenesi intracellulare (De Vries), teoria del plasma germinativo (Weismann), teoria dei plasomi (Wiesner), teoria dei gemmari (Haacke), teoria delle cause attuali (Delage). — Riassunto e conclusioni.

Lo studio dell'eredità e dell'adattamento quali fattori della variazione della specie è stato coltivato, con ognora crescente interesse, dacchè il Darwin, nel 1859, mise in evidenza l'importanza di cotesti fenomeni biologici.

Da prima si cercarono i fatti che ad essi possono ascriversi e le leggi che li regolano ; se ne studiarono poscia le cause determinanti (il *determinismo*) dal punto di vista dell'ambiente e dell'organizzazione biologica, e infine si indagò con la osservazione, e con lo esperimento, ed anche con la speculazione la natura dei processi più intimi ed elementari, da cui il fatto dell'eredità risulta.

Queste ricerche di *biologia generale* divennero presto materia e patrimonio dei patologi, i quali vi aggiunsero, con profitto generale, il largo contributo della loro esperienza.

Per *eredità* s'intende il fatto della trasmissione dei caratteri dei genitori ai figli ; *ereditarietà* invece si chiama la capacità di cotesta trasmissione negli organismi.

L'eredità si manifesta in modo evidente nel fatto che ogni animale o pianta può procreare unicamente una pianta o un animale simile a sè, vale a dire della medesima specie.

Questo processo, che negli organismi superiori della scala filogenetica sembra molto complesso, si presenta in forma più semplice nella riproduzione de' protisti e delle singole cellule degli organismi superiori. In cotesto fenomeno di riproduzione, l'eredità si manifesta con la divisione d'una cellula, per la quale sorgono due cellule figlie eguali alla madre.

Prima di passare a trattare della ereditarietà dei caratteri patologici, sarà opportuno far cenno dei fenomeni dell'eredità, del loro modo di manifestarsi nelle varie classi animali e nelle diverse forme di riproduzione.

A. — Le diverse forme di trasmissione dei caratteri ereditarii.

I. — *La riproduzione asessuale.*

1.° La *riproduzione per segmentazione* è propria di molti organismi unicellulari, che si segmentano in due parti eguali, per i loro caratteri, all'organismo da cui ebbero origine. Ciascuno di questi nuovi elementi si segmenta alla sua volta, dopo aver acquistato un certo volume, per dare origine ad altri due organismi.

Secondo l'opinione più accreditata la causa determinante della segmentazione si troverebbe nello squilibrio che si forma, in conseguenza dell'accrescimento della cellula, fra il suo volume e la sua superficie, per cui riesce difficile l'assorbimento dei materiali necessari al ricambio.

Gli organismi sorti per segmentazione, come abbiamo accennato, hanno i medesimi caratteri dei loro generatori.

Si tenga presente che *questa forma di riproduzione è comune a tutte le cellule degli organismi superiori*: ciò ci servirà poi alla intelligenza dei fenomeni dell'eredità.

2.° *La riproduzione per spore negli organismi unicellulari.* — Alcuni protisti si riproducono formando nel loro interno un numero maggiore o minore di unità morfologiche dette *spore*, le quali escono poi dal protista e si trasformano, dopo un'evoluzione più o meno lunga e complicata, in un organismo eguale a quello generatore. In questo caso si ammette la trasmissione di una sostanza ereditaria dall'organismo generatore alle spore, e da queste all'organismo figlio. E il fenomeno si deve considerare con gli stessi criteri che la riproduzione per segmentazione.

3.° La *riproduzione per spore negli esseri pluricellulari* segna il passaggio fra i modi di riproduzione sopra ricordati e quelli per uova. Una cellula (detta *spora*) si stacca dall'organismo pluricellulare, e, segmentandosi, dà origine ad un nuovo essere.

La formazione delle spore avviene nei differenti organismi in modo diverso. Ad esempio: in una colonia della *magosphaera* (flagellato) tutte le cellule che lo compongono sono eguali, e, staccandosi in un certo momento le une dalle altre, s'incistano tutte egualmente, e poscia segmentandosi producono tutto il ciclo ontogenetico fino alla formazione di una *magosphaera adulta*. In altri casi la facoltà riproduttiva non è propria di tutte le cellule che compongono l'organismo, ma è riservata soltanto a certune, le quali sono bene spesso differenti dalle altre per speciali caratteri. Queste cellule riproduttive, in generale mobili e provviste di un flagello, vengono chiamate *zoospore*.

Senza entrare in altri particolari ricorderemo che questa forma di riproduzione non va confusa con quella per uova partogenetiche.

4.° La *riproduzione per coniugazione* è una forma intermedia fra la asessuale e la sessuale, per cui alcuni autori la chiamano anche *semisessuale*. Essa consiste nella fusione totale oppure parziale di due cellule, e si distingue dalla riproduzione sessuale perchè le due cellule non hanno subìto il processo di riduzione.

Gameti si chiamano le cellule che prendono parte alla coniugazione, la

quale è *totale* se la fusione dei loro elementi è completa; *parziale* se si fondono i soli nuclei.

La prima forma dicesi *isogametica* quando i gameti che vi prendono parte sono eguali, e *eterogametica* quando i due gameti si comportano in modo diverso l'uno dall'altro, o sono diversamente costituiti.

La coniugazione totale è propria di molte alghe, quella parziale di alcuni infusori.

In queste due ultime forme di riproduzione per spore e per coniugazione, il problema della ereditarietà riesce invero complicato, perchè, essendo affidata la riproduzione ad una cellula sola che si distacca poi dall'organismo (quando si tratta di pluricellulari), bisogna spiegare, non solo come da questa cellula la sostanza ereditaria si distribuisca in tutte le cellule dell'organismo figlio, ma anche come i caratteri ereditari di tutte le cellule dell'organismo generatore si siano accumulati in una sola cellula.

II. — *La riproduzione sessuale.*

La *riproduzione sessuale* rappresenta la forma più complessa ed elevata di moltiplicazione, ed è propria di tutti gli organismi più differenziati.

I due elementi generatori sono: l'*uovo* e il *nemasperma*[1]. Il primo si caratterizza per la sua considerevole grandezza, per l'accumulo di sostanze nutritive, per la scarsa mobilità; il secondo al contrario per la sua piccolezza, per la grande mobilità e vivacità.

Quando i due sessi, femmina e maschio, sono riuniti nello stesso individuo, si parla allora di *ermafroditismo*[2], il quale può essere *sufficiente* o *insufficiente* a seconda che i due elementi eterosessuali dello stesso individuo possono o no unirsi tra di loro. L'ermafroditismo si trova fra gli animali delle specie inferiori; negli altri invece, e sono i più, i sessi sono distribuiti fra individui diversi.

La diversità che si nota negli elementi riproduttori dei due sessi è dovuta all'adattamento divergente che ha agito sui caratteri secondari della cellula: infatti lo studio comparato della spermatogenesi e dell'orogenesi avrebbe dimostrato che la parte essenziale di questi elementi è perfettamente eguale nei due sessi. La spermatogenesi è iniziata da una cariocinesi dei nuclei degli spermatociti, la quale conduce alla formazione di due nuclei. Questi due nuclei, senza rientrare nello stadio di riposo, passano ad una seconda cariocinesi, la quale differisce da quelle ordinarie per la mancanza della scissione delle anse cromatiche: onde ciascuno dei nuclei figli contiene solo la metà del numero primitivo delle anse stesse. Così da ogni spermatocita si formano quattro spermatozoi.

Questa forma di divisione, per cui si riduce alla metà il numero normale di anse cromatiche, è detta *processo di riduzione.*

L'uovo nella sua maturazione subisce anch'esso un processo di riduzione: però, dopo la prima segmentazione, uno dei nuclei figli resta nel citoplasma, mentre l'altro viene espulso sotto la forma di un corpicciuolo rotondo che è detto *primo corpo polare.* Il nucleo, che rimane nel citoplasma,

[1]) νῆμα = tessuto, σπέρμα = seme.

[2]) Probabilmente da Ἑρμῆς = Mercurio, Ἀφροδίτη = Venere.

si segmenta per la seconda volta, senza rientrare nello stato di riposo, e subisce il processo di riduzione; uno dei nuovi nuclei così derivati viene parimenti espulso e forma il *secondo corpo polare*; l'altro costituisce invece il *pronucleo femminile.* I corpi polari si devono perciò considerare come uova rudimentali, e il processo di riduzione femminile in nulla differisce dal processo di riduzione maschile.

Perchè da questi elementi si abbia la riproduzione di un nuovo organismo è normalmente necessaria la loro fusione; processo questo che prende il nome di *fecondazione.*

L'elemento maschile entra nel citoplasma dell'uovo, s'accosta al pronucleo femminile; i due pronuclei si uniscono e formano il nucleo dell'uovo fecondato, che incomincia allora a segmentarsi, dando origine ad un organismo nuovo.

Per l'origine d'un nuovo organismo non è sempre indispensabile la fecondazione: ciò è dimostrato dalla *partenogenesi*[1]), col qual nome si indica il processo di sviluppo d'uova non fecondate.

Da poco si conoscono fatti di partenogenesi maschile: e cioè i nemaspermi di alcuni echinodermi sono capaci di originare un organismo senza il concorso del pronucleo femminile.

III. — *La scissiparità e la gemmazione.*

Per separazione di una parte maggiore o minore dell'organismo hanno nascimento nuovi individui, e l'organismo poi si reintegra. Essa si manifesta o sotto forma di *scissiparità,* quando l'organismo si divide in due parti, che poi si completano, o sotto forma di *gemmazione.* Quest'ultima consiste nella formazione di un novello individuo da poche cellule, le quali si moltiplicano restando, per un tempo variabile, aderenti all'organismo generatore: se ne rendono poi indipendenti o staccandosene del tutto o rimanendo a lui aderenti, e così da un solo individuo risulta una *colonia.*

La *gemmazione* segna il passaggio fra la moltiplicazione e la riproduzione.

B. — I FATTI DELL'EREDITARIETÀ DEI CARATTERI FISIOLOGICI.

I. — *La generazione alternata.*

È noto a tutti come uno dei fatti più elementari dell'ereditarietà è che ogni pianta e ogni animale dà origine soltanto ad organismi della medesima specie. Questo fenomeno sembra subire una eccezione nella *generazione alternata,* la quale si verifica quando un organismo ne genera un altro di natura da lui diversa, e questo ne genera a sua volta uno simile al primo generatore. In tal caso una di queste generazioni è dovuta sempre a riproduzione sessuale, mentre l'altra può avvenire secondo un'altra forma.

La generazione alternata non rappresenta un'eccezione alla legge generale dell'eredità, ma dimostra che il ciclo, per cui un organismo dà origine ad un altro della medesima specie, è allungato di una generazione.

[1]) παρθένος = vergine, γένεσις = origine.

II. — *L'atavismo.*

È noto che spesso gli organismi mancano di alcuni dei caratteri fisici dei loro genitori, mentre rassomigliano ad alcuno degli avi più o meno recenti. Questa forma d'eredità, che rimane latente in una o più generazioni e si manifesta in discendenti anche lontani, porta il nome di *atavismo.*

L'atavismo si manifesta non solo a poche generazioni di distanza, ma talvolta anche a distanza di migliaia di generazioni; ed anche nella razza umana noi troviamo spesso *ritorni atavici* verso caratteri di antichissimi progenitori.

Avendo l'atavismo una importanza fondamentale per la patologia, specialmente per quanto riguarda la teoria delle degenerazioni, ritorneremo più tardi su questo argomento, quando si parlerà dell'ereditarietà dei caratteri patologici.

III. — *La palingenesi.*

Ciascun organismo subisce nel suo sviluppo embrionale una serie di trasformazioni, le quali si succedono secondo un piano determinato, per modo che da una semplice cellula si arriva alla formazione degli organismi più elevati.

Con la scorta di lunghi studi comparativi di anatomia, d'embriologia e di paleontologia, l'Haeckel ha potuto stabilire la *legge biogenetica fondamentale* sul parallelismo fra ontogenesi e filogenesi. E così egli, per il primo, ha rilevato che i vari stadi, che attraversa ogni specie nello sviluppo *ontogenetico* [1]), sono la ripetizione di stadi che nello sviluppo *filogenetico* [2]) hanno passato i progenitori della specie. È questo un fatto di natura ereditaria, il quale si manifesta transitoriamente nella evoluzione embrionale.

In questa inoltre si verificano dei fatti, che non trovano riscontro nella filogenesi e sono dovuti ad adattamenti speciali alle condizioni precarie dell'embrione: e sono detti fenomeni *cenogenetici;* mentre i primi a cui abbiamo accennato si chiamano *palingenetici.*

IV. — *Altri fenomeni di ereditarietà.*

1.º Gli *organi rudimentali* sono organi incapaci di svolgere alcuna funzione nell'organismo a cui appartengono: essi sono frequenti nei vegetali e negli animali.

Nell'uomo sono rappresentati dal coccige, dalla plica semilunare, ecc. Similmente vediamo nelle api operaie gli organi genitali, in molti fiori organi di riproduzione maschili e femminili assolutamente incapaci della generazione.

La presenza di questi organi senza funzione, e ridotti anche morfologicamente, dipende dalla ereditarietà dell'organo che perdura sebbene sia ormai cessata la sua utilità.

---

[1]) ὄντα = ente.

[2]) φῦλον = stirpe, specie.

2.° Le *variazioni individuali* si trasmettono dai genitori ai figli, come i caratteri propri della specie. Appunto sull'ereditarietà di questi caratteri individuali riposa la variazione della specie.

3.° *L'ereditarietà delle funzioni.* Le funzioni sono ereditabili? oppure l'ereditarietà è propria unicamente del substrato anatomico della funzione? Questi quesiti vennero ampiamente discussi, ma si risolvono in modo vario a seconda che si accetti l'una o l'altra delle ipotesi sulla ereditarietà, che noi conosceremo più tardi. Un fatto è certo: le funzioni si manifestano in egual maniera nei genitori e nei figli, per quanto riguarda il loro meccanismo, o la loro successione, o la loro periodicità.

4.° *L'ereditarietà dei caratteri psichici*, sia intellettuali sia etici o estetici, è un fatto dimostrato anch'esso da numerose osservazioni. Le eccezioni che si notano a questo riguardo, specialmente nell'ereditarietà del genio, non hanno ancora avuto una interpretazione per tutti soddisfacente. Furono formulate a questo proposito varie teorie; la più nota è quella che stabilisce un nesso fra degenerazione e genio (Lombroso).

5.° *L'ereditarietà dei caratteri acquisiti* è una delle questioni più discusse fra i biologi. Il Weismann e la sua scuola (*neo-darwiniani*) negano assolutamente che un carattere acquisito durante la vita individuale sia trasmissibile da un organismo ai suoi discendenti; mentre la scuola opposta con a capo lo Spencer (*neo-lamarkisti*) sostiene che i caratteri acquisiti, l'effetto dell'uso e del non uso degli organi, siano perfettamente ereditabili.

Gli argomenti portati in campo da tutte e due le scuole, fra loro combattenti, si riferiscono a fatti d'osservazione e a dati sperimentali, ma sono tutti poco persuasivi, poichè tanto i neo-darwiniani quanto i neo-lamarkisti sono partiti da concetti aprioristici, più che dall'esame obiettivo dei fatti o da esperienze decisive. È un fatto che, quando si neghi la possibilità della ereditarietà dei caratteri acquisiti, non è facile trovare altra ragionevole spiegazione di molti istinti e dei caratteri psichici degl' individui.

6.° La *telegonia*[1]) sarebbe secondo alcuni osservatori una forma speciale di ereditarietà, per la quale tutti i figli di una femmina di mammifero, che si sia sessualmente congiunta con vari maschi, debbano possedere qualche carattere proprio del padre del primo figlio. Questa ipotesi non viene sostenuta per ora da fatti positivi.

C. — I fatti dell'ereditarietà dei caratteri patologici.

1.° *L'atavismo.* L'eredità atavica si manifesta, quale fatto patologico, in modo vario. Per quanto riguarda l'uomo, l'atavismo si dice *storico*, se lo stadio di sviluppo filogenetico, di cui è proprio il carattere del quale si è avuto il ritorno atavico, si riferisce ad un'epoca non anteriore allo sviluppo delle civiltà orientali; *preistorico*, quando esso invece risalga all'uomo dalle età selvaggie; *animale*, quando risalga agli stadi filogenetici anteriori all'uomo.

L'atavismo assume l'aspetto di un *arresto di sviluppo* quando il carattere atavico esiste normalmente nella vita ontogenetica dell'individuo, e assume

[1]) τῆλε = lontano.

l'aspetto di una *deviazione di sviluppo*, ove tale carattere esista nella filogenesi della specie soltanto, ma sia scomparso dall'evoluzione embrionale per un fatto cenogenetico.

Le anomalie ataviche si dividono perciò in due categorie: alla prima appartengono il labbro leporino, la fissura branchiale congenita, la permanenza della sutura frontale, la coda rudimentale, l'utero bicorne, ed altre ancora; alla seconda categoria appartengono la polidattilia che risale ai progenitori dipneusti dei mammiferi, il tubercolo darwiniano, e altre anomalie del sistema osseo e muscolare.

2.° *Le degenerazioni.* Una delle forme morbose più importanti di eredità è quella delle degenerazioni. È dessa una forma di involuzione che può interessare solo un tessuto o un organo o il complesso di organi di un individuo o anche tutta una specie. Un esempio di tale involuzione si presenta nell'epidermide sotto forma di degenerazione cornea, nel timo come un processo d'atrofia, negli organi genitali allorchè, per vecchiaia, cessano da ogni attività sessuale.

E come tutte le cellule di un organismo sottostanno, in un dato periodo della vita, ad un *processo regressivo*, così vediamo degenerare un popolo o una specie animale quando un tale organismo sociale si avvicini alla senilità.

Dal punto di vista dell'ereditarietà ci interessa soprattutto quest'ultima forma di degenerazione, che incomincia con la scomparsa di alcuni caratteri propri della specie, scomparsa che si trasmette alla prole, e che si aggrava sempre più nelle generazioni successive, mentre d'altra parte sorgono reversioni ataviche, sia come arresti, sia come deviazioni di sviluppo. Tutti cotesti *caratteri degenerativi* aumentano di generazione in generazione fino a portare la sterilità e con ciò alla estinzione della specie.

La *degenerazione* è stata studiata a fondo, negli ultimi tempi, specialmente per quanto riguarda il sistema nervoso. Senza voler entrare nella questione delle cause delle varie forme degenerative della razza umana, diremo soltanto che la degenerazione comincia comunemente da individui, i quali ebbero a soffrire gravi insulti al loro sistema nervoso generale, sia per malattia sifilitica, sia per alcoolismo, sia per denutrizione generale dei tessuti, sia per altre cagioni.

I figli di tali genitori ricevono tristi eredità. Quelli nati da alcoolisti hanno spesso essi stessi una certa propensione all'alcool, congiunta contemporaneamente ad una certa intolleranza per il medesimo, oppure nascono affetti, nei casi più lievi, da neurastenia o da isterismo o da epilessia o da parafrenie di vario grado. Ai caratteri psichici vanno congiunti altri caratteri fisici o stigmate di degenerazione, che si considerano quali reversioni ataviche.

Nelle generazioni successive sorgono poi forme degenerative ancora più gravi: la paranoia, la pazzia morale, l'imbecillità, l'idiotismo.

In questi processi d'evoluzione regressiva la ereditarietà è *diretta* o *saltuaria*. Quest'ultima si riferisce alla comparsa di caratteri anatomici propri di certi animali, e ne sono esempi le ossa intramascellari e l'interparietale, il tubercolo darwiniano, il prognatismo.

L'ereditarietà diretta può essere *similare* quando la forma degenerativa del figlio sia eguale a quella del genitore; *dissimilare* quando questi sia affetto da una forma degenerativa, e quegli da un'altra, che è generalmente più grave: così una madre isterica può dare vita ad un figlio epilettico; questo ad un idiota; un neurastenico può avere un figlio paranoico [1]) e un nipote imbecille.

3.° *Varie malattie ereditarie.* Oltre le malattie mentali, si trasmettono le disposizioni a molte di quelle che interessano la *nutrizione generale* dell'organismo.

Così ad esempio la gotta, il diabete mellito, la poliuria [2]), l'emofilia [3]), il rachitismo [4]), le forme d'anemia, che indicano una deficienza del sistema mesenchimale, il daltonismo [5]), l'atrofia muscolare progressiva (Naunyn), la cataratta [6]), l'esostosi [7]), ed altre ancora.

Tutto ciò ha un'importanza capitale per la discussione sull'ereditarietà dei caratteri acquisiti; ed ha trovato una incompleta e non soddisfacente spiegazione nelle teorie weismanniane sull'ereditarietà, che esporremo più tardi.

Vedremo in seguito, nello studio dei *morbi da infezione*, se essi siano direttamente ereditabili, per la trasmissione dei germi, o se sia ereditabile solo la disposizione alla malattia: qui dobbiamo unicamente accennare che la *trasmissione delle malattie infettive* dall'organimo generatore a quello generato non si può, attualmente, considerare quale un fatto di eredità nel senso biologico, perchè essa non è dovuta a caratteri inerenti alla sostanza ereditaria.

L'*emofilia* è la malattia ereditaria per eccellenza, poichè ben rare volte se ne presenta un caso solo, isolato, in una famiglia (Grandidier). Per la gotta si ammette nel 90 % dei casi l'eredità. Spesso si vedono ripetersi nella medesima famiglia il glaucoma, la miopia, la neuroretinite, ecc.

---

1) παρά = anormale, νοέω = pensare.
2) πολύς = molto, οὖρον = orina.
3) αἷμα, φίλος = amico (tendenza congenita alle emorragie).
4) ῥάχις = colonna vertebrale (malattia nella composizione e nella struttura delle ossa).
5) Cecità per certi colori, dal chimico Dalton (1789).
6) καταράκτης = offuscamento (della lente cristallina).
7) ἐξ = fuori, ὀστέον = osso (ipertrofia dell'osso).

Riguardo al *matrimonio fra consanguinei* si opina ora che ne derivi danno soltanto quando tutti e due i genitori mostrano eguale disposizione verso la stessa malattia, o verso malattie nervose in genere. In tale caso queste disposizioni ad ammalare si manifestano spesso assai aggravate nei figli.

4.° *Caratteri teratologici.* Sono ereditabili anche quei caratteri individuali, i quali, sorti per atavismo o no, siano congeniti: così dicasi ad esempio della polidattilia, che si conserva con grande costanza in una famiglia, o della mancanza congenita di un arto.

Dei caratteri teratologici tratta ampiamente la *Teratologia.*

D. — Le leggi dell'eredità.

Lo sviluppo degli individui è regolato da leggi, non ancora spiegate, ma riconosciute e stabilite già dal Darwin; e sono chiamate *dell'eredità omocrona*, *dell'eredità omotopa*, *dell'eredità limitata dal sesso.*

I. — *L'eredità omocrona* [1].

I *caratteri ereditari,* che compaiono durante i vari periodi di vita del genitore, si presentano anche nel generato nei *periodi di vita corrispondente*: e ciò avviene sia per l'età in cui si manifesta il carattere, sia per la stagione dell'anno.

Si hanno per ciò *due leggi* di eredità omocrona:

1.° I caratteri ereditari si rendono evidenti nell'organismo figlio alla *medesima età* in cui comparvero nel genitore. Esiste però una certa tendenza ad anticipare, piuttosto che a ritardare. I fatti che si riferiscono a questa legge sono innumerevoli, e quali esempi si possono ricordare: la dentizione lattea e quella permanente, la scomparsa delle funzioni sessuali, e specialmente i caratteri sessuali secondari, che rappresentano il ciclo evolutivo della vita nel suo ritmo costante. Fra i caratteri patologici si devono notare molte malattie mentali e discrasiche, che si presentano nel figlio alla stessa età che già nel genitore.

Una tendenza all'anticipazione riesce palese e frequente nelle malattie del sistema nervoso centrale.

2.° I caratteri ereditari, che si manifestano nei genitori in determinati periodi dell'anno, sorgono anche nei figli in *periodi corrispondenti.* Seguono questa legge tutti i caratteri e le funzioni che tornano periodicamente, il che vale sopratutto per le funzioni sessuali: così la ovulazione e la mestruazione della femmina, che corrispondono a un dato ciclo o si manifestano in una data stagione dell'anno. Anche molti caratteri sessuali secondari subiscono la stessa legge: così la comparsa dell'abito di nozze di molti uccelli nella stagione degli amori.

A questa categoria di fatti ereditari appartengono anche i fenomeni dell'abito invernale degli animali nordici, quello dell'ibernazione di altri e la vegetazione periodica di moltissime piante.

---

[1] ὁμό-χρονος = nello stesso tempo.

II. *L'eredità omotopa* [1]).

I *caratteri ereditari* si manifestano nei discendenti nella *medesima sede* in cui comparvero nei genitori. Stanno a conferma di questa legge la situazione ben determinata di tutti gli organi, le ectopie accidentali che sono ereditabili, i nèi, le esostosi, ecc.

Nel regno animale, sia per i mammiferi — nel disegno del mantello — sia per gli uccelli — nei colori delle loro penne — troviamo numerosi esempi ad illustrazione di cotesta legge.

III. *L'eredità limitata dal sesso.*

Alcuni caratteri si trasmettono unicamente ai *maschi*, ed altri esclusivamente alle *femmine.*

Confermano questa legge alcuni caratteri sessuali secondari, come la lotta per la conquista della femmina, l'allattamento e le corna di alcuni animali, la criniera, la barba, i colori speciali del mantello dei maschi, lo sviluppo della laringe, il canto, lo sviluppo delle mammelle, ecc.

Non è ancora ben determinato se un carattere prima comune ai due sessi possa poi limitarsi ad uno solo. Il Darwin è d'opinione che un carattere, se si manifesta dapprima nell'età giovanile, sia trasmissibile a tutti e due i sessi, mentre, se si presenta nell'età avanzata, sia trasmissibile solo al sesso medesimo del genitore in cui comparve il carattere stesso.

Questo fatto sarebbe in rapporto con la poca differenziazione esistente fra gli individui dei due sessi nell'età giovanile, differenziazione che va aumentando col progredire dell'età.

E. — LE TEORIE DELL'EREDITARIETÀ.

Uno dei problemi più difficili della biologia è quello che si riferisce alla *ricerca sulle cause e sul meccanismo della ereditarietà.*

Riguardo agli organismi pluricellulari, che si riproducono per elementi sessuali speciali, il problema consta di due parti: l'una riguarda la trasmissione dei caratteri, ovverosia il modo in cui questi vengono accumulati negli elementi riproduttori; l'altra riguarda lo sviluppo dei caratteri, ossia il modo col quale essi passano dagli elementi riproduttori alle cellule somatiche dove essi si manifestano.

Si formularono, come è noto, *due teorie principali*: l'una sostenuta dai *oreformisti*, l'altra dagli *epigenisti.*

I *preformisti* affermano che negli elementi riproduttori esistano, preformati e disposti secondo un piano prestabilito, tutti i caratteri dell'organismo adulto, i quali si rendano solo manifesti nel corso dello sviluppo embrionale.

---

[1]) ὁμό-τοπος = uello stesso sito.

Gli *epigenisti* invece ammettono che nelle cellule riproduttrici non esista una differenziazione dei caratteri ereditari; che infine i vari caratteri si differenzino, durante l'ontogenesi, in dipendenza specialmente di cause esterne, che agiscano nelle cellule embrionali, e che esse abbiano una grande semplicità di struttura.

Per interpretare, secondo questi concetti, il *fatto dell'ereditarietà*, i biologi hanno immaginata l'esistenza di una sostanza ereditaria organizzata in modo diverso, ed a cui hanno dati nomi diversi.

Un accordo regna unicamente nel ritenere il *nucleo quale sede della sostanza ereditaria.* Tale opinione viene appoggiata dai seguenti fatti: la segmentazione della cellula incomincia dal nucleo, a cui segue subito dopo la segmentazione del corpo cellulare (citoplasma); il nucleo subisce nel processo di cariocinesi una serie di trasformazioni, per le quali si ha una esatta divisione del nucleo stesso nelle due cellule figlie. Il processo di riduzione che prepara la maturazione degli elementi sessuali è subito dal nucleo; il processo della fecondazione è a sua volta rappresentato dalla fusione dei due pronuclei. Di più l'elemento paterno e quello materno hanno lo stesso valore per la trasmissione dei caratteri ereditari; tra di essi vi ha una enorme diversità nel volume del citoplasma, mentre esiste l'uguaglianza dei due pronuclei. E così vediamo anche nella coniugazione parziale, per esempio del paramecio, un nucleo fondersi col nucleo dell'altro individuo, mentre il corpo della cellula resta del tutto estraneo a questo processo.

A questo riguardo hanno un singolare valore le ricerche del Boveri e del Seeliger, che riuscirono a fecondare delle uova di una specie di echinodermi alle quali era stato tolto il nucleo, con spermatozoi di altra specie. Gli embrioni che ne nascevano non rivelavano punto caratteri della specie materna, mentre presentavano tutti quelli paterni.

Queste esperienze vengono a consolidare l'opinione che il *nucleo sia l'unico veicolo della sostanza ereditaria.*

Inoltre molti osservatori affermano che la sostanza ereditaria sia legata alla sostanza cromatica del nucleo; e ciò in base ai fatti già ricordati della riduzione delle anse cromatiche e del loro modo di contenersi nella fecondazione, sia per la costanza del loro numero nelle varie cellule d'ogni specie, sia per la loro distribuzione eguale nelle due cellule figlie in ogni cariocinesi, sia infine per la diminuzione notevole della sostanza cromatica nelle cellule che hanno perso il potere rigenerativo.

Nella esposizione che faremo ora delle teorie sulla ereditarietà terremo parola unicamente di quelle teorie generali, che riguardano tutti e due i problemi della trasmissione e dello sviluppo dei caratteri ereditari. Le dottrine parziali, che toccano solamente la seconda parte, non troveranno qui alcuna considerazione; poichè esse vanno riguardate quali teorie sullo svi-

luppo embrionale piuttosto che sulla ereditarietà, non trattando esse dei soli caratteri ereditari, ma anche di quelli, che si acquistano nella vita individuale.

E ometteremo altresì quelle dottrine più antiche, che risalgono a tempi in cui scarse erano le cognizioni biologiche positive. Cominceremo da quella del Darwin; alla quale seguono, in ordine di tempo, quella dello Spencer e poi l'altra dell'Haeckel.

I. *Teoria della pangenesi* (*Darwin*).

Questa teoria, dal suo autore detta ipotesi provvisoria, ammette che ogni cellula produca delle particelle minime dette *gemmule* — le quali rappresenterebbero integralmente la cellula intera da cui provengono — dotate di capacità riproduttiva.

Queste *gemmule* escono dalla cellula, e si portano per tutto l'organismo penetrando in altre cellule indifferenti ed inerti; danno loro un' impronta uguale a quella delle cellule donde uscirono, e le fanno capaci di evolversi come esse stesse.

Le cellule del corpo ricevono soltanto le gemmule necessarie alla evoluzione loro particolare mentre alle cellule riproduttrici vanno gemmule da tutte le cellule dell'organismo, e quivi rimangono latenti ed inattive fino a che non si distribuiscano nei vari elementi del nuovo organismo.

II. *Teoria delle unità fisiologiche* (*Spencer, 1864*).

La precedente teoria, e quella che seguirà in appresso (Haeckel), hanno più che altro un valore storico; mentre questa dello Spencer, ch' è pure anteriore ad altre, è ancor oggi oggetto di discussione.

Oltre l'*unità chimica*, rappresentata nella sostanza vivente dalla molecola, e quella *anatomica*, rappresentata dalla cellula, vi è, secondo il concetto dello Spencer, una *unità fisiologica*, che consta di un numero maggiore o minore di molecole aggregate fra loro in vario modo. Quanto più complessa è la struttura di queste unità, tanto meno intensa, ma tanto più delicata e più complicata è la sua reazione agli stimoli esterni. E come le molecole di una sostanza cristalloide sono polarizzate tra di loro in un determinato senso, così sono pure polarizzate tra di loro le unità fisiologiche, ed alle variazioni che l'una subisce corrispondono le variazioni delle altre unità. Queste unità vengono trasmesse nella riproduzione da una cellula all'altra; per cui si può spiegare il meccanismo dell'eredità dei caratteri dell'organismo, sia propri alla specie sia individuali.

Quanto poi ai *caratteri acquisiti* nella vita individuale, Spencer ammette che la modificazione, che si è avverata in una unità, faccia sentire la propria azione anche sulle altre unità, comprese quelle delle cellule sessuali, per modo, che il carattere acquisito venga trasmesso all'organismo figlio.

III. *Teoria della perigenesi dei plastiduli* (*Haeckel, 1876*).

L'Haeckel immagina la sostanza vivente come formata da molecole di struttura molto complicata, chiamate *plastiduli.*

Tali molecole non sarebbero più oltre divisibili senza perdere i loro propri caratteri, e senza scindersi in atomi. La riproduzione dei plastiduli non può farsi perciò per divisione; anzi, al contrario, essa si compie perchè si forma nuova sostanza dal plasma nutritizio, che circonda i plastiduli. I plastiduli neoformati hanno la stessa struttura dei primi: e ne acquistano anche il movimento particolare. Quando il numero dei plastiduli è cresciuto, la cellula si divide in due parti: la forma di movimento della cellula madre si trasmette a quelle figlie.

L'*eredità* quindi, secondo questa teoria, si comprende quale trasmissione da una cellula all'altra del movimento delle *onde* dei plastiduli. L'ontogenesi si considererebbe perciò come un succedersi di onde.

Nella riproduzione sessuale, nell'atto della fecondazione, alla cellula-uovo verrebbe trasmessa la forma di movimenti dei plastiduli paterni e di quelli materni; e le onde di questa cellula-uovo rappresenterebbero perciò la risultante di quelle dei due genitori. Si è già ricordato il *valore* unicamente *storico* di questa teoria, ormai abbandonata dai biologi; perciò non ci soffermeremo più oltre su questo proposito.

IV. *Teoria dell'idioplasma*[1]) (*Naegeli, 1884*).

La teoria del Naegeli ha una singolare importanza, poichè il concetto dell'*idioplasma*, per quanto considerato ora in modo diverso da quello della primitiva teoria naegeliana, domina ancor oggi nelle scienze biologiche.

Il Naegeli immagina la sostanza vivente formata da *miceli;* e con questo nome egli intende certi aggruppamenti speciali di molecole, che solo sotto tale disposizione possono sussistere nel protoplasma. Ciascuno di questi miceli è circondato da uno strato d'acqua, che è inseparabile dal micelio come l'acqua di cristallizzazione è inseparabile dal cristallo, in quanto è cristallo. Tale strato d'acqua viene chiamato acqua di costituzione.

I miceli sono dotati di forza d'attrazione fra di loro e verso l'acqua, per cui si circondano, oltre che dell'acqua di costituzione, anche di uno strato di acqua di adesione. Questo può avere uno spessore più o meno considerevole, ma non può mai passare certi limiti per l'attrazione esistente fra i vari miceli. Fra i vari gruppi di micelli vi è poi l'acqua di capillarità.

I miceli possono crescere per intussuscezione, e in tal caso quando hanno raggiunto una certa grandezza si dividono; oppure il loro numero può aumentare per la formazione di nuovi miceli, che quasi cristallizzano dal liquido ambiente.

I miceli da sè non sono capaci di vita: vivono invece gli aggruppamenti. Questi aggruppamenti nel protoplasma primitivo sono orientati in modo indifferente fra di loro: ma in seguito si hanno dei gruppi micelari, in cui i singoli miceli sono nella maggioranza orientati in un determinato senso fra

1) ἴδιος = proprio.

di loro. Allora anche quelli orientati diversamente sono costretti a seguire la maggioranza; diminuisce la distanza fra i vari miceli: si formano così dei gruppi tutti orientati egualmente, fra i quali sono ben poco considerevoli gli strati d'acqua.

In mezzo a cotesti gruppi esistono pur sempre miceli, meno riuniti tra di loro, e fra cui è maggiore la quantità d'acqua.

I gruppi micelari già organizzati si accrescono sempre più fino a riunirsi, formando così un reticolo ininterrotto per tutto l'organismo, reticolo che passa da una cellula all'altra, e nelle cui maglie si trovano presi altri miceli, non orientati e divisi gli uni dagli altri da ampi strati acquei. Nella sostanza vivente troviamo così due plasmi, l'*idioplasma* reticolare più compatto, e il *plasma nutritizio* più liquido. Nell'*idioplasma* si trovano riuniti allo *stato latente* tutti i caratteri della specie, ma non sotto la loro forma attuale; si deve immaginare che i miceli dell'idioplasma per la forza di cui sono dotati agiscano sul plasma ambiente, determinando lo sviluppo di ciascun carattere.

Sebbene tutto l'idioplasma sia capace di determinare ciascun carattere proprio della specie, pur tuttavia in ciascuna parte dell'organismo si manifestano soltanto alcuni caratteri. Questo fenomeno dipenderebbe dal fatto che i gruppi micelari non entrano in azione colla loro forza che per determinati stimoli, e che ciascuno stimolo può dar luogo solo alla produzione di determinati caratteri, mentre gli altri rimangono allo stato latente.

Data una tale struttura dell'idioplasma, identica in tutte le sue parti, si può spiegare come i caratteri si trasmettano dall'organismo generante a quello generato.

Nelle cellule sessuali l'idioplasma esiste, ed è identico a quello del resto dell'organismo. Quando dalle cellule sessuali si forma un nuovo organismo, l'idioplasma cresce e si diffonde in tutte le cellule, nelle quali entra in azione specialmente per gli stimoli dovuti all'accrescimento, dando luogo alla produzione di uno o di un altro carattere.

V. *Teoria della pangenesi intracellulare* (*De Vries, 1889*).

Il De Vries espone la sua teoria, che è una modificazione di quella del Darwin, dichiarando che ogni *carattere trasmissibile* per eredità è legato nella sostanza vivente della cellula ad uno *speciale veicolo materiale*. Questi veicoli si chiamano *pangeni*. Ogni carattere ereditario ha un pangene speciale. In ogni organismo vi sono molti pangeni, e precisamente in tanto maggior numero, quanto più differenziato è l'organismo stesso.

Per *pangenesi* intracellulare s'intende quindi l'ipotesi che tutto il protoplasma vivente sia costruito di pangeni.

Nel *nucleo* sono rappresentati i pangeni di ciascun individuo. Nel resto del protoplasma di ogni cellula si trovano solo quei pangeni, che devono in essa essere in attività.

Ad eccezione di quei pangeni, che sono attivi già nel nucleo, p. e. quelli che dominano la segmentazione nucleare, tutti gli altri devono uscire dal nucleo per diventare attivi. Ma la maggior parte di questi rimane nel nucleo, dove si divide in parte per la divisione nucleare, in parte per l'emigrazione

nel protoplasma. I pangeni, trasportati dalle correnti plasmatiche, giungono negli organi protoplasmatici, dove si uniscono con i pangeni già esistenti, si moltiplicano ed entrano in attività. Tutto il protoplasma consta dunque di pangeni usciti a varie riprese dal nucleo, e dei loro derivati: non esiste un'altra sostanza vivente fondamentale.

La teoria ora esposta, benchè derivi da quella darwiniana, non ammette, a differenza di quest' ultima, il trasporto delle gemmule attraverso tutto il corpo, da una cellula all'altra. Inoltre dà il suo giusto valore all'azione che esercita il *nucleo nel processo dell'eredità.*

VI. *Teoria del plasma germinativo* (*Weismann, 1892*).

Questa è la teoria, che tiene oggigiorno il campo nella biologia. Essa raccoglie intorno sè validi fautori, benchè sia combattuta ad oltranza da altri biologi, che guardano con occhio giustamente scettico la descrizione, minuziosa complicata ed oscura, che della *sostanza vivente* fa il Weismann.

Egli distingue nell'organismo pluricellulare due specie di sostanza vivente, il *somatoplasma* [1]), che costituisce la parte vitale delle varie cellule del corpo, ed il *germiplasma* o *plasma germinativo*, che è raccolto nel nucleo delle cellule sessuali, e serve alla trasmissione dei caratteri ereditari. Continuamente nella evoluzione ontogenetica si sviluppa dal plasma germinativo il plasma somatico, per un processo molto complicato di segmentazione asimmetrica, la quale forma il caposaldo di tutta la teoria. Per segmentazione *asimmetrica* (*erbunggleiche Theilung*) intende il Weismann il fatto da lui supposto, che in tutte le segmentazioni cellulari (come ammetteva dapprima), o in quelle segmentazioni cellulari, che preludiano ad una formazione di nuovi organi, o a differenziazioni di cellule (come ebbe a dire più recentemente) il plasma germinativo si distribuisca in modo diverso, sia per quantità che per qualità, nelle due cellule figlie. Il plasma germinativo stesso si comporrebbe di un grande numero di elementi chiamati *ide,* che si uniscono a gruppi detti *idanti:* questi idanti poi a volte sarebbero visibili nei cosidetti cromosomi. Le *ide* alla lor volta sarebbero costituite da elementi di ordine inferiore, i *determinanti,* che sarebbero composti di un grande numero di *biofori* o portatori della vita, i quali rappresenterebbero le vere *unità biologiche* come le *unità fisiologiche* di Spencer.

Per comprendere il significato biologico di tutte queste unità di vario grado immaginate dal Weismann, dobbiamo ricordare che egli ammise, che nell'uovo fecondato si trovino già preformate tutte le qualità, le diversità, i caratteri, che sono propri all'organismo, che da questo uovo si svilupperà. Ora tutti questi caratteri si trovano raccolti nelle varie ide: avremo perciò un' ida per ciascun gruppo di cellule, tessuto, organo o altro. Il carattere di ogni cellula è preformato nel determinante, e, quando questo entra in azione, si scinde nei suoi biofori che venendo sparsi nella cellula relativa ne determinano la natura.

Nelle segmentazioni dell'uovo e dell'embrione, e più precisamente in quelle segmentazioni, che inducono una differenziazione cellulare, le singole *ide* vengono distribuite diversamente nelle varie cellule: così nelle segmentazioni

---

[1]) τοσῶμα = corpo.

che precedono la formazione della *gastrula*, le ide degli organi ectodermali verranno trasmesse alle cellule, che dànno origine all'ectoderma, le ide invece p. e. del fegato alle cellule entodermali. Così a poco a poco le singole ide si isolano ed i loro determinanti si distribuiscono nelle varie cellule, di cui determinano la natura per mezzo dei biofori. Così il plasma germinativo si trasforma in plasma somatico. Questo non è più capace di riprodurre l'organismo da cui proviene.

Non però tutto il *plasma germinativo* subisce questa trasformazione: una parte ne rimane inalterata, e va a costituire le cellule sessuali del nuovo organismo. Di più è da notare che anche le altre cellule, che l'A. dice cellule somatiche, per distinguerle da quelle sessuali, ricevono oltre alle ide e ai determinanti propri, e che ne determinano la natura, anche ide e determinanti che normalmente non si sviluppano, restando allo stato latente, e costituiscono l'*idioplasma accessorio*: questo, solo in determinate circostanze, può rivelare la propria presenza, imprimendo i suoi propri caratteri alle cellule in cui alberga.

Le *cellule sessuali*, come si è detto, ricevono il plasma germinativo inalterato, e così lo conservano per tutta la durata della vita, fino a che esse stesse non comincino un nuovo ciclo evolutivo, dando origine ad un *nuovo organismo*. Il plasma germinativo passa così da una cellula sessuale di una generazione a quella di un'altra, senza modificarsi affatto per tutte le influenze che all'organismo vivente possano giungere. Questa parte della teoria del Weismann passa sotto il nome di *continuità del plasma germinativo*.

Gli esseri *unicellulari* consisterebbero soltanto di plasma germinativo, che è continuo e mai non perisce; essi sarebbero perciò *immortali*.

Nei *pluricellulari* invece le cellule sessuali soltanto, che contengono il plasma germinativo intero, e lo trasmettono immutato alle cellule sessuali della generazione successiva, si potrebbero considerare come immortali; mentre le cellule somatiche, da cui poi non derivano altre cellule sessuali, chiudendosi così con esse il ciclo evolutivo, si devono considerare come *mortali*. Si può dire, seguendo questa teoria, che la *vita dell'organismo pluricellulare è un epifenomeno della riproduzione*. Nella fecondazione una parte del plasma germinativo paterno viene eliminato (per il processo di riduzione), e viene sostituito da una parte equivalente di plasma germinativo materno. Questo processo vien detto dall'autore *amphimixis*.

Logicamente il Weismann, negando ogni influenza del plasma somatico su quello germinativo, non può ammettere l'*ereditarietà* dei caratteri acquisiti, e dell'effetto dell'uso e non uso degli organi. La variazione degli organi, secondo questo autore, è quindi tutta dovuta alla selezione naturale di caratteri casualmente verificatisi. Secondo una nuova aggiunta alla sua teoria, il Weismann, accettando l'idea del Roux di una lotta per l'esistenza fra le varie parti dell'organismo, ammette che una gran parte delle variazioni sia dovuta ad una selezione fra i vari determinanti di ciascun plasma germinativo. Questa selezione vien detta *selezione germinale*.

VII. *Teoria dei plasomi* (*Wiesner*, *1892*).

Il Wiesner ritiene che il protoplasma sia costituito da *unità*, *plasomi*, che hanno tre proprietà: l'assimilazione, l'accrescimento e la moltiplicazione per

divisione. Vi sarebbero molte specie di plasomi: di questi alcuni vanno a formare i vari prodotti finali della cellula, e con questo muoiono; altri si riproducono, ed è a questi che è affidata la funzione dell'*ereditarietà*. Nella divisione essi conservano i propri caratteri e quindi, nella riproduzione delle cellule, li trasmettono alle cellule figlie. Non ostante questa costanza dei caratteri durante la vita, e specialmente durante le varie generazioni, i plasomi sono atti a subire l'azione dell'ambiente e modificarsi lentamente. Quest'ultimo carattere, che avrebbero i plasomi, segna appunto una delle maggiori differenze fra la teoria wiesneriana e quella del Weismann, ammettendo essa l'*ereditarietà dei caratteri acquisiti.*

Oltre queste teorie ve ne sono due altre, quella del Haacke esposta nel 1893 e detta *teoria dei gemmari*, e quella del Delage, fatta conoscere nel 1895 e chiamata la *teoria delle cause attuali*, che noi non esponiamo poichè non hanno per ora aderenti; e nemmeno possiamo ricordare, per non uscire dal campo dell'eredità, le teorie del Roux, del Hertwig, del Driesch che trattano solo dello sviluppo embrionale, sebbene questo argomento si connetta in parte con il problema dell'eredità.

Se volgiamo ora uno sguardo alle teorie esposte finora, vediamo subito ch'esse si possono dividere in *due gruppi*: le une ammettono che nelle cellule sessuali si trovino già preformati tutti i caratteri dell'organismo adulto, e altre credono che i caratteri propri di un organismo adulto si differenzino nello sviluppo embrionale. Secondo le teorie del primo gruppo, dette *preformiste*, l'uovo sarebbe una miniatura dell'organismo già sviluppato — un vero *homunculus* — e questo sarebbe una proiezione della struttura di quello: nello sviluppo embrionale le differenziazioni già esistenti nell'uovo diventerebbero solo visibili.

Secondo le teorie dell'altro gruppo, che sono chiamate *epigeniste*, l'uovo avrebbe invece una struttura relativamente semplice, e nel corso dell'ontogenesi si andrebbero formando sempre nuove differenziazioni. Così ancor oggi, come cento anni or sono, stanno di fronte due scuole: quella dei preformisti e quella degli epigenisti; ed è doloroso il dover confessare che nello spazio di un secolo, benchè si siano moltiplicate le teorie sull'eredità, pochi sono i problemi riguardanti questo fenomeno, che abbiano ricevuto una soluzione.

Appunti bibliografici.

Darwin C. R., *L'origine dell'uomo e la selezione sessuale*, 1872, traduz. italiana, Unione tip. editr. — *Le variazioni degli animali e delle piante allo stato di domesticità*. 1868, trad. italiana, Unione tip.-editr. — *L'origine della specie per selezione naturale nella lotta per l'esistenza*, trad. italiana, Unione tip.-editr.

Haeckel, *Die Perigenesis des Plastidule*, Jena 1872.

De Vries, *Intracellulare pangenesis*, Jena 1889.

Naegeli C., *Mechanisch-physiol. Theorie der Abstammunglehre*, München 1888.

WEISMANN, *Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*, Jena 1892. — *Aufsätze über Vererbung und verwandten Biologischer Fragen*, Jena.

DELAGE, *La structur du protoplasma et les théories sur l'hérédité et les grands problèmes de la biologie générale*, Paris 1895.

HERTWIG O., *Die Zelle und die Gewebe*, Jena 1893-95. — *Zeit- und Streitfragen der Biologie:* I. *Praeformation oder Epigenese*, 1894; II. *Mechanik und Biologie*, Jena 1897.

SPENCER, *Principii di biologia*, trad. italiana Dumolard.

ROUX W., *Gesammelte Abhandlungen über Entwickelungsmechanik der Organismen*, Leipzig 1896.

ROHDE F., *Ueber der Gegenuärtigen Stand der Frage nach der Entstehung und Vererbung individuellen Eigenschaften und Krankheiten*, Jena 1895 (pubblicazione riassuntiva molto importante: sulla questione dell'eredità delle proprietà individuali, e delle malattie).

VIRCHOW, *Descendenz und Pathologie*, Bd. 103, e *Berliner klin. Woch.*, 1893.

HERLITZKA A., *Contributo allo studio della capacità evolutiva dei due primi blastomeri nell'uovo di tritone. Archiv f. Entwickelungsmechanik*, Lipsia 1895. — *Ricerche sulla differenziazione cellulare nello sviluppo embrionale*, Lipsia 1897.

Vedi alcuni articoli di SPENCER nella *Contemporary Review* del 1893.

È consigliabile a coloro, che s'interessano della questione dell'eredità ecc. dal punto di vista della patologia, di leggere la rivista sintetica e critica dello ZIEGLER, *Ziegler's Beiträge*, 1886.

ROTH, *Wiener Klinik*, 1890.

BAUMGARTEN, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1892.

RIBBERT, *Ibidem*, 1894.

Dati interessanti per lo studio dell'eredità si trovano nel lavoro del BOLLINGER, *Ueber Vererbung von Krankheiten*, Stuttgart 1882.

KLEBS, *Trattato di patologia generale*, 1886.

KIRCHHOFF, *Lehrbuch der Psychiatrie*, 1892.

Sull'eredità dell'epilessia sperimentale veggasi principalmente: OBERSTEINER, *Wiener med. Jahrbücher*, 1875.

Sui matrimoni dei consanguinei vedi MANTEGAZZA, *Studi sui matrimoni consanguinei*, Milano 1868, e HUTH und GEORGE DARWIN, *Die Ehen zwischen Geschwister-Kindern*, 1876.

CAPITOLO XIX.

I microrganismi vegetali.

Breve sguardo alla storia della dottrina sul contagio vivo. — Considerazioni generali sullo studio dei microrganismi. — Morfologia e biologia dei parassiti vegetali: morfologia generale (ifomiceti, blastomiceti, streptotrichee, bacteri). — Biologia generale: Costituzione chimica. — Condizioni di vita (nutrizione, condizioni fisiche, simbiosi e antagonismo). — Manifestazioni di vita (moltiplicazione, scambio gasoso, assimilazione). — Manifestazioni di vita fisiche. — Prodotti di ricambio materiale. — Processi di fermentazione provocati da microrganismi vegetali. — Cause di morte dei microbi vegetali.

A. — BREVE SGUARDO ALLA STORIA DELLA DOTTRINA SUL CONTAGIO VIVO.

Gli *esseri organizzati*, che sono capaci, in determinate condizioni, di riuscire patogeni per l'uomo e per gli animali, appartengono in parte al *regno vegetale*, in parte a quello *animale*.

Sarebbe certamente molto interessante esporre qui la storia di quella parte della biologia, che si occupa in genere degli esseri microscopici viventi, dei microrganismi, ma facendolo usciremmo dai limiti che ci siamo imposti. Non possiamo però non accennare almeno all'opera, per cui Pasteur si rese immortale, la quale diede il colpo di grazia alla teoria della *generazione spontanea*, e condusse alla dimostrazione e alla constatazione di un fatto ormai indiscutibile, cioè che i fenomeni della fermentazione e della putrefazione, tutti e due processi di decomposizione, trovano la loro causa nei fenomeni vitali di organismi viventi, infinitamente piccoli.

Spetta a noi invece più specialmente il tratteggiare, a larghe linee, lo sviluppo di quella dottrina, che nei *parassiti viventi riconobbe una delle cagioni di malattia.*

Gli antichi, acuti e fini osservatori, che seguivano attentamente l'improvviso comparire delle epidemie, il modo loro di diffondersi, e studiavano il quadro morboso individuale, e rilevavano la conseguente immunità per coloro, che superavano la malattia, avevano più volte avanzata l'ipotesi del *contagium animatum.*

Il primo che desse a cotesto pensiero forma di dottrina fu Athanasius Kircher (1671) nel suo *Scrutinium physico-medicum contagiosae luis, quae dicitur pestis.* Dopo di lui vediamo varii tentativi d'interpretare col contagio vivo un non piccolo numero di malattie esantematiche e d'altra natura, come per esempio la sifilide (Andry 1701), e la malaria (Lancisi 1718).

In seguito, quando le fermentazioni destarono un grande interesse, e vennero studiate nelle loro varie manifestazioni, si stabilì una fallace analogia tra queste e certe malattie, che quindi si chiamarono *zimotiche*, e che corrispondono a quelle, che noi oggi chiamiamo *malattie infettive.*

Benchè si scoprissero sovente degli esseri microscopici in vari prodotti morbosi o di decomposizione, tuttavia la *dottrina del contagio vivo* vagava nelle incertezze; e perchè poche erano le dimostrazioni di fatto, era combattuta dai vitalisti, e da altre scuole, allora dominanti nella medicina.

Un primo determinato progresso lo segnò il Bassi, quando, nel 1837, scoprì nel baco da seta un fungo causa della malattia detta *del moscardino* o *del calcinaccio.*

Questa importante scoperta deve certamente aver influito sul Henle, il quale nel 1840, in un suo trattato ormai ben noto, sostenne, senza dimostrarla e formulandola in modo ontologico, l'origine parassitaria delle malattie da infezione. Alla scoperta del Bassi ne seguirono in breve altre: si trovarono dei parassiti vegetali in alcune malattie della pelle; il Pollender nel 1855 dimostrò la presenza di un parassita a forma di *bastoncino*, nel sangue circolante di *animali carbonchiosi.*

Ma tuttavia la dottrina parassitaria progrediva molto lenta ed incerta, per la mancanza di metodi di ricerca esatti, che permettessero l'isolamento e le coltivazioni dei microrganismi, dal materiale morboso; da cui soltanto si poteva sperare di ottenere la dimostrazione chiara e sicura, se certi parassiti fossero o no la *causa unica* di certe affezioni.

Hanno, appunto perciò, unicamente un valore storico le ricerche del Davaine (1863), del Rindfleisch (1866), del Hallier (1866) colla sua *fitopatologia*, del v. Recklinghausen (1871); i quali attribuirono origine parassitaria a molti processi morbosi, in specie a quelli piemici. Ma quando, in questo medesimo

torno di tempo, il celebre chirurgo inglese Lister introdusse nella pratica il suo nuovo metodo di trattare le ferite, dimostrando come con la esclusione dei microrganismi dalla superficie dei tessuti esposti, o anche solo con l'indebolimento di quelli, si veniva ad esercitare un notevole e benefico influsso sulla guarigione, incominciò a divenir veramente popolare la ricerca sulla *eziologia dei morbi infettivi.*

I quadri morbosi che ottenevano gli sperimentatori d'allora sugli animali, non erano fedeli, poichè le inoculazioni venivano fatte con materiale infettante sì, ma che conteneva microrganismi di più specie, e di svariati effetti.

Ma benchè questa disciplina fosse ancor giovane, pure essa sollevò già fin dal suo cominciare, nel 1870 circa, grandi e vivaci discussioni, e *l'idea del contagio vivo veniva acremente combattuta.* Sarebbe istruttivo e divertente riprodurre un quadro di questa grande battaglia del pensiero umano, data dai reazionari avversi al positivismo naturale, cercarne le cagioni e le origini, determinarne la estensione ed il carattere. E concluderemmo col ripetere quello che il Graf dice a proposito dei preraffaelisti e dei simbolisti: « guardata nel tutto insieme la reazione generale appare quale un moto avverso alla scienza positiva ed al positivismo filosofico ». E appunto la dottrina parassitaria veniva combattuta da quelli, che erano usi a vedere i fenomeni della vita avvolti in un profondo mistero.

Questo misticismo scientifico dovè ritrarsi vinto e vergognoso dinanzi alle classiche e geniali scoperte del Pasteur, e a quelle pazienti e fortunate del Koch, cui i metodi perfezionati permisero di ricavare dai vari ambienti singole specie microbiche ancora in pieno possesso di tutti i loro caratteri di forma e di vita.

Come si vedrà, la pratica adottata e suggerita dal Koch permette la *coltivazione dei microbi*, per un numero non piccolo di generazioni, su terreni di coltura solidi e trasparenti. In questi mezzi di nutrizione organici sorgono dai singoli germi, per moltiplicazione, intere *colonie*, che si osservano in tutte le loro fasi di sviluppo, a occhio nudo e con il microscopio. Il metodo del Koch divenne comune, e rese popolarissimi i microrganismi, e la produttività scientifica su questo indirizzo crebbe in un baleno in tutti i paesi.

La voga, la novità e altri sentimenti indussero alcuni osservatori, che già avevano compiuto ottimi lavori in altri campi della medicina, a battere unicamente la nuova via; accanto a loro sorsero dei novizii privi di senso critico, poco colti in generale e del metodo sperimentale in specie, i quali, con ricerche superficiali ed affrettate, ingenerarono tali confusioni da rendere spesso difficile sceverare la verità dall'errore.

Frattanto si andarono ancor più perfezionando i metodi di ricerca bacteriologici e microchimici, per opera specialmente dell'Ehrlich, del Weigert e di altri; e gli apparati ottici d'ingrandimento divennero sempre più potenti ed alla portata di tutti. E così, mentre uno studiava i caratteri di forma e di vita dei microbi, altri cercava la composizione chimica dei loro prodotti di ricambio, o tentava scoprire nei parassiti le ancora ignote cagioni di alcune malattie certamente trasmissibili, oppure osservava gli effetti diretti ed indiretti dei microrganismi sulle cellule dei tessuti.

In questa enorme foga di lavoro, di cui nessuna branca delle scienze biologiche mostrò mai un pari esempio, faceva deficienza la critica, e si di-

menticavano le conquiste positive di un passato non molto remoto e glorioso.

Con un procedimento ben poco confacente ad un ramo di scienza naturale si riteneva l'agente parassitario lo stimolo unico, la cagione sufficiente ed unica della malattia, senza considerare l'elemento di reazione, la sostanza vivente: la cellula dell'organismo.

Ora sbolliti, o quasi, i primi furori, i tessuti e gli organismi elementari che li compongono non si trascurano più: si riconosce la loro importanza, si riprendono e si allargano le ricerche sulla disposizione e sulla immunità per le malattie. E da questi studi già sono comparsi anche dei risultati pratici per la prevenzione e la cura delle malattie da infezione.

Oggi nessuno potrà in buona fede sollevare dubbi sui rapporti di causalità ch'esistono fra i parassiti e parecchie malattie, nessuno vorrà disconoscere la importanza dei progressi fatti dalla medicina per opera di quella disciplina che si occupa dei microrganismi.

Oltre i maggiori dianzi ricordati, molti altri sono degni di essere annoverati fra i cultori benemeriti della scienza di cui parliamo: Cohn, Brefeld, de Barry, Nägeli, Hansen, Löffler, Hüppe, Buchner, Behring, Roux e non pochi connazionali, che verranno ricordati più tardi.

Noi abbiamo abbozzato fin qui l'andamento e lo sviluppo storico della dottrina, che occupasi dei microrganismi vegetali quali causa dei morbi infettivi, senza considerare quella, che interessa i *microparassiti animali*, di cui tratteremo, a parte, in seguito.

Appunti bibliografici.

Intorno alla storia della dottrina del contagio vivo si consulti:

Ehrenberg, ***Die Infusionsthieren als Vollkommene Organismen***, **1838.**

Hueppe, ***Die Formen der Bakterien***, **1886. —** ***Die Methode der Bakterienforschung***, **V edizione. —** ***Naturwissenschaftliche Betrachtung der Bakteriologie***, **1896.**

Löffler, ***Vorlesungen über die geschichtliche Entwickelung der Lehre von den Bakterien***, **1887.**

Pflügge, ***Die Mikroorganismen***, **1896.**

Sull'opera speciale di Pasteur nella bacteriologia veggansi i periodici medici francesi del 1895, anno (28 settembre) in cui venne a mancare, nell'età di 74 anni. il più geniale biologo del secolo.

B. — Considerazioni generali sullo studio dei microrganismi.

La dottrina che si occupa degli esseri microscopici, quali cause di malattie si chiama generalmente, con un termine improprio, *bacteriologia;* Improprio, perchè esso significa dottrina dei bacteri, mentre questa dottrina tratta non solo di cotesto gruppo di *funghi* — che sono invero la cagione più frequente di malattia — ma di tutti gli organismi infinitamente piccoli — siano esseri *vegetali* o *animali* — ai quali si attribuisce una capacità morbigena per le piante, per gli animali e per l'uomo.

Questi organismi microscopici, vegetali e animali, rappresentano gli esseri

viventi più bassi, e vengono raccolti sotto il nome di *microbi*[1]), o *microrganismi*, e la dottrina che di loro s' intrattiene, in rapporto agli stati morbosi, viene anche detta *microbia patologica*.

Lo studio dei microbi, quali cause delle malattie che si raccolgono in un gruppo solo sotto il nome di *infettive*, sorse, come si è detto altra volta, rapidamente a disciplina propria; dispone ormai di metodi d'indagine sicuri, e che, nei loro principii fondamentali per lo meno, non possono essere sconosciuti a nessun cultore delle scienze mediche.

Essendochè non pochi microbi agiscono sugli organismi animali per opera delle sostanze chimiche da loro medesimi prodotte, oppure mercè quelle contenute nel loro corpo, anche la chimica riesce un potente aiuto della disciplina in discorso.

L'importanza della *microbiologia*, anche per i suoi stretti rapporti con la igiene — scienza che ha per obiettivo lo studio dei mezzi e delle condizioni necessarie per la conservazione della salute — è palese, quando si consideri che nei paesi civili la metà quasi dei decessi avviene per malattie da infezione.

Ai microrganismi che hanno speciale interesse per la patologia appartengono adunque le piante più basse — i *funghi* — e gli animali unicellulari — i *protozoi*. Questi ultimi li conosceremo più tardi, insieme con *altri parassiti animali*.

I *funghi* — che appartengono alla classe dei *tallofiti*[2]) — si dividono comunemente in: *ifomiceti*[3]), *blastomiceti*[4]), *streptoricheе*[5]) e *schizomiceti*[6]) o *bacteri*.

C. — Morfologia e biologia dei parassiti vegetali.

I. — *Morfologia generale dei microrganismi vegetali.*

La *forma* dei microrganismi costituisce, per lo meno, uno dei caratteri fondamentali per poterne differenziare le singole specie. La forma è costante (Cohn, Koch), quando le condizioni di vita dei microrganismi si mantengono identiche, come avviene nella coltivazione artificiale, su terreni morti.

Ogni specie moltiplicandosi riproduce organismi di forma identica. Una *variabilità morfologica*, quale venne sostenuta principalmente dal Nägeli e da altri, non si può ammettere; però le forme dei singoli microrganismi

---

[1]) μικρός = piccolo, βίος = vita.
[2]) θαλλός = ramicello, φυτόν = pianta.
[3]) ὑφή = tessuto. μύκης = fungo.
[4]) βλαστός = germoglio.
[5]) στρεπτός = collana, catena.
[6]) σχίζω = divido, separo.

possono subire delle modificazioni, le quali si debbono a mutamenti esteriori delle condizioni di vita. La proprietà di adattarsi all'ambiente in alcuni è molto sviluppata; e ne risente naturalmente anche la forma loro.

La divisione dei *funghi*, che abbiamo accennata poche righe innanzi, è certamente la più pratica, e quella che è ora più in uso; ma non bisogna dimenticare che essa è, in fondo, arbitraria, e che fra uno e l'altro gruppo vi sono frequenti *forme di passaggio*.

1. *Ifomiceti.* — Appartengono agli ifomiceti una grande quantità di funghi, da quelli a cappello, fino alle muffe, che crescono sui nostri più comuni alimenti.

Si riconoscono gli ifomiceti al miscroscopio per il *micelio*, che è un reticolo formato da cellule dette *ife* [1]), che hanno un diametro press'a poco eguale a quello di un corpuscolo rosso del sangue umano, e che presentano delle vere ramificazioni. I miceli formano talvolta, come nelle specie *aspergilli*, dei corpi carnosi detti *sclerozi*.

Fig. 1. — Micelio e sporangio pennelliforme del *Penicillium glaucum*. 300 d.

Gli ifomiceti producono *spore*, che si moltiplicano come tali, o che dànno sviluppo a nuovi miceli. Le spore si staccano libere dall'estremità dello sporangio, che cresce quale appendice del micelio. Nel caso che lo sporangio elimini una sola spora (*basidiospora*), esso vien detto *basidio*.

Le *basidiospore* rappresentano una forma speciale dei cosidetti *conidii*, nome adottato per quelle spore degli ifomiceti, che si staccano libere, dopo essere cresciute all'estremità della diramazione del micelio.

Quest'ultimo modo di moltiplicazione è il più frequente, anche fra quegli ifomiceti, che presentano altre maniere di formazione di spore.

Così il *penicillium glaucum* si moltiplica, oltre che in altro modo, anche per conidii, che stanno liberi all'estremità dello sporangio pennelliforme (fig. 1).

Un'altra famiglia, della specie *aspergillus*, forma d'ordinario lo sporangio con una *gemma terminale* rotonda o caliciforme, dalla quale partono dei raggi: sulle estremità di questi si staccano i *conidii* (fig. 2 e 3). Questi medesimi ifomiceti si moltiplicano contemporaneamente mediante *aschi*, i quali contengono le spore, e stanno all'estremità delle diramazioni, che partono dai miceli.

Altri ifomiceti, come le *mucorine*, formano spore contenute in sporangi rotondi (fig. 4 e 5), e *zigospore* o spore di copulazione: cioè, due ifi eguali con estremità caliciformi si mettono accanto l'uno all'altro; dove è il contatto si riassorbe la membrana, e sorge una nuova spora. Questo processo è detto *copulazione*.

---

[1]) ὑφή = tessuto.

Altri ifomiceti infine presentano una moltiplicazione *sessuale* (*oospore*): fra questi trovasi p. es. la *peronospora*.

Alcuni ifomiceti, superiori, hanno somiglianza con le alghe, e perciò si

Fig. 2. — Sporangio caliciforme dell'*Aspergillus niger*. 300 d.

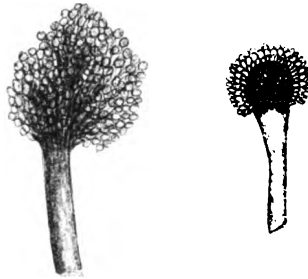



Fig. 3. — Sporangio dell'*Aspergillus fumigatus*. 300 d.

chiamano anche *ficomiceti;* hanno spore, che si muovono mediante ciglia, o come da taluno si ritiene per contrazione di protoplasma; non posseggono membrane cellulari.

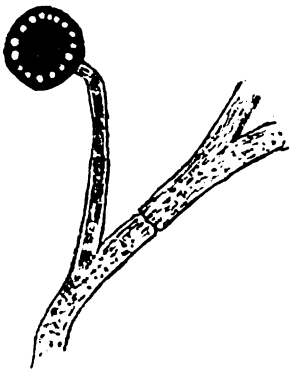



Fig. 4. Sporangio e micelio del *Mucor mucedo*. 300 d.

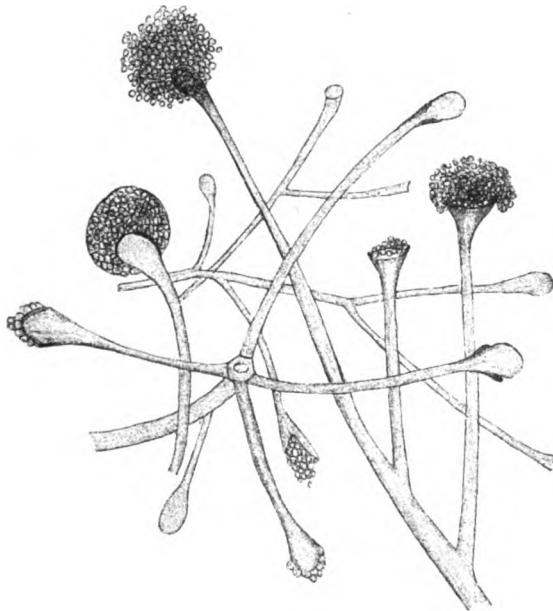



Fig. 5. — *Mucor corymbifer*, dopo lo scoppio della membrana dello sporangio (Lichtheim) Zeiss E. Oc. 5.

2) *Blastomiceti* — Sono costituiti da *cellule ovali* o *rotonde*, lunghe talvolta 10 μ (μ = micron $^1/_{1000}$ di mm.) prive di clorofilla, le quali si moltiplicano per *gemmazione*. Le *gemme* sorgono all'estremità della cellula: qui si sviluppano, e poi si distaccano, quali cellule indipendenti.

Alcuni blastomiceti formano in determinate condizioni delle spore endocellulari, *ascospore*.

L'Hansen e il Jörgensen, ai quali dobbiamo una gran parte delle nostre conoscenze su questi microrganismi, ne descrissero i vari modi di *sporulazione*. Le spore si presentano nel corpo del blastomicete in numero di 2-4 o di 10. Sono corpi rotondi, appiattiti al punto di contatto fra loro (Han-

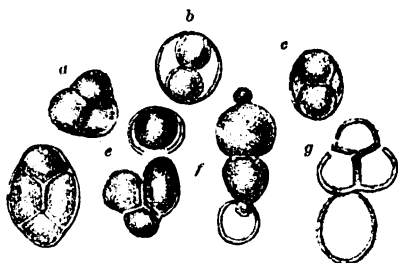



Fig. 6. — Nella cellula madre del *Saccharomyces cerevis* germogliano le spore, le quali, gonfiandosi e premendo le une sulle altre, formano in quella dei setti; sicchè la cellula madre diviene un corpo sporigeno diviso in più parti (secondo Jörgensen).

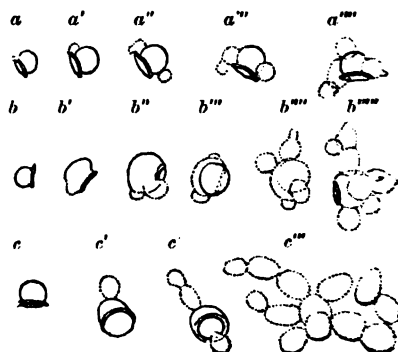



Fig. 8. — Secondo Jörgensen, nel terzo tipo abbiamo le forme di sporulazione le più varie, come si presentano in questa figura.

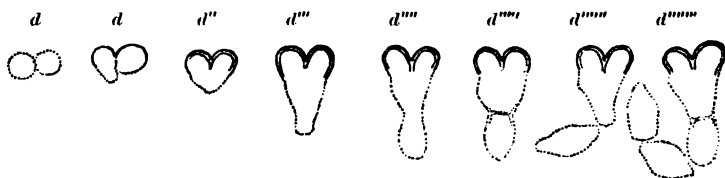



Fig. 7. — Secondo Jörgensen, il secondo tipo di sporulazione è rappresentato da questo *Saccharomyces*. Dalla spora sorge una *gemma* (promicelio), dalla quale si stacca la cellula del blastomiceto, formando un setto traversale.

sen). Dalle fig. 6, 7 e 8 si rilevano i *tre diversi tipi* di sviluppo delle spore descritti da Hansen e Jörgensen.

I più importanti, e meglio conosciuti tra i blastomiceti sono quelli che dànno origine alla fermentazione del vino e della birra.

3) *Streptotrichee*. — In questa classe si raccolgono comunemente alcuni microrganismi, che vennero spesso considerati quali *pleomorfi* (Rossi-Doria, Gasperini). Essi hanno dei caratteri variabili, comuni agli ifomiceti ed ai bacteri, ma si distinguono da quest'ultimi per le ramificazioni reali dei loro filamenti, e non per pseudo-ramificazioni, quali abbiamo nella specie *Cladothrix*, che secondo alcuni bacteriologi venne erroneamente identificata con la specie *Streptotrix*.

La somiglianza della specie Streptotrix cogli ifomiceti è soltanto apparente.

I suoi filamenti sono costituiti da cilindri sottili, omogenei, continui, con divisione dicotomica, che si dispongono a masse filamentose (*miceli*). I singoli filamenti si decompongono in un certo periodo dello sviluppo, in elementi simili ai cocchi, o a bacilli corti, che a lor volta si possono sviluppare a filamenti, assomigliando così più ai bacteri che agli ifomiceti (vedi per le relative figure la parte che riguarda le *Malattie infettive*).

4) *Bacteri* (F. Cohn). — Sono organismi unicellulari, che ad eccezione di pochissime forme, non contengono clorofilla, e per cotesta proprietà vengono posti tra i funghi. Sono esseri infinitamente piccoli: alcuni di essi non raggiungono la lunghezza di una frazione di micromillimetro.

Il loro *corpo cellulare* appare rare volte omogeneo; per lo più è fina-

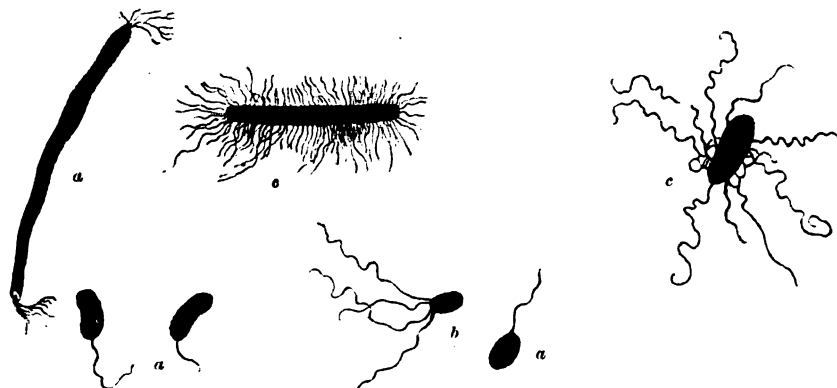



Fig. 9. — Bacteri di varia forma e di vario volume provvisti di una o di innumerevoli sottilissime ciglia. In *a* e *b* le ciglia risiedono in uno o in tutti e due i poli del bacterio; in *c* le ciglia circondano il corpo del microrganismo. Ingr. oltre 1000 d.

mente granuloso, spesso mostra vacuoli, contiene talvolta granuli di grasso, e secondo qualcuno (cosa difficilmente dimostrabile) di idrati di carbonio, o di zolfo (materiale di riserva).

La loro membrana è quasi sempre formata da sostanze proteiche, rarissime volte costituita di sostanza simile alla cellulosa.

Nei bacteri non è ancora dimostrata con sicurezza l'esistenza di un nucleo

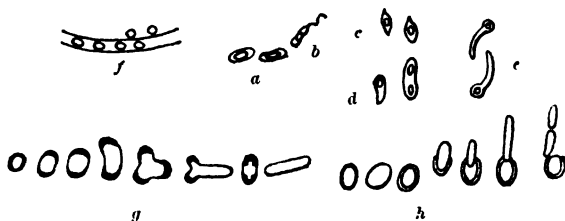



Fig. 10. — Alcune forme di *spore*. In *a-e* si vedono nell'interno del corpo bacterico una o due endospore di varia forma e di vario volume e in diversa posizione; *f* più spore in un filamento; *g* e *h* le varie fasi di germogliazione di endospore. Disegni schematici. Ingr. oltre 1000 d.

cellulare; nè si conosce la trasformazione intima che subisce la sostanza cellulare durante il processo di moltiplicazione.

Nei bacteri si osservano sottili prolungamenti — *ciglia* — che partono dalla membrana cellulare, e non sembrano in unione col protoplasma. Questi *organi di locomozione* risiedono, come dimostra la fig. 9, in vario numero in differenti regioni del bacterio.

In questo accenno sulla morfologia dei bacteri non vanno dimenticate le *spore*. Le *endospore* (fig. 10), scoperte nel 1852 dal Perty, nascono a spese

del protoplasma cellulare: sono fortemente rinfrangenti, sono provvedute di membrana, hanno forma ovale o rotonda, varia grandezza; spesso si trovano più spore in un bacterio. Sono proprie dei bacilli, più che d'altri bacteri. La germogliazione delle spore si può studiare, nelle varie sue fasi, con la osservazione microscopica diretta.

L'Hueppe e il de Bary chiamano *artrospore* alcune forme durature dei bacteri, che si presentano di solito quali cellule più grosse, più resistenti delle altre della medesima specie.

Sulla base specialmente di questi ultimi caratteri l'Hueppe stabilisce una *classazione dei bacteri* che non è ancora entrata nella pratica; però bisogna tener presente il fatto che, principalmente fra i bacteri, si avvertono quelle modificazioni di forma, che derivano dalle condizioni di vita esteriori. E in questo caso quando si tratta di forme già in origine poco tipiche, sorge il dubbio a qual gruppo morfologico si debba porre un dato microrganismo: p. es. il *micrococco prodigioso*, a seconda del terreno nutritivo in cui cresce, si presenta quale grosso cocco, oppure come corto bacillo. Inoltre, nella moltiplicazione loro, non sempre le nuove forme si staccano dalle adulte; e così nascono delle unioni, che in apparenza mutano il quadro microscopico. Un esempio l'abbiamo a questo proposito in certi cocchi che, moltiplicandosi, spesso si dispongono a *filamenti*, simulando così dei bastoncini continui o interrotti; e in certi altri, che moltiplicandosi si riuniscono in *pacchetti* o in gruppi irregolari. Infine spesso le singole cellule, circondate da uno strato di mucina, vengono unite alle altre, costituendo delle grandi masse (*zooglee*).

Generalmente i bacteri si raggruppano secondo le loro *forme fondamentali* in *cocchi*, *bacilli* e *spirilli*.

a) I *cocchi* (fig. 11) hanno un diametro che va da 0,3 μ fino a 3 μ, e

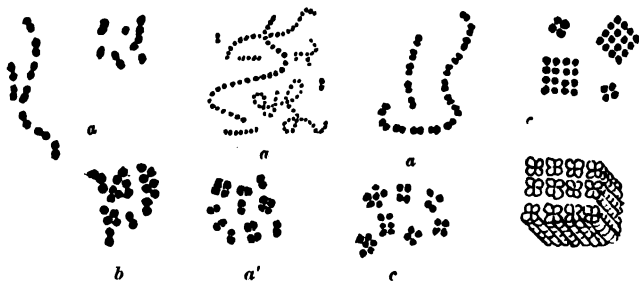



Fig. 11. — Varie forme di *cocchi* (*a-e*): *a'*, riuniti a coppie (diplococchi); *b*, ammassi di cocchi (stafilococchi); *c*, a gruppi di 4 (tetrageno); *d*, a catenelle (streptococchi); *e*, cocchi grossi riuniti a pacchettini (sarcine).

sono di forma rotonda o elissoide. Talvolta si presentano a forma di lancettina o di semel o di cubettini ad angoli appena smozzati. Dalla loro moltiplicazione risultano delle coppie (*diplococchi*) o dei gruppi di 4 (*tetrageno*) o delle catenelle (*streptococchi*) o dei grappoli o degli ammassi (*stafilococchi*). Tutti questi varii aggruppamenti dipendono dalla direzione del piano, o dei piani, secondo cui avviene la loro moltiplicazione.

b) I *bacilli* (bastoncini) (fig. 12). — In questi bacteri la forma deriva dai rapporti fra l'asse longitudinale della cellula e quello trasverso: il primo.

sempre maggiore, arriva in taluni fino a 30 μ. La forma dei loro poli è differente nelle varie specie; alle volte è grossa, altre volte sottile e rotonda oppure acuminata, o tagliata ad angolo acuto. I bacilli non sono sempre diritti, talvolta sono leggermente ricurvi. Moltiplicandosi formano filamenti

Fig. 12. — Varie forme di *bacilli* di diverse dimensioni e con diversa struttura; in parte colorati, in parte allo stato naturale. In *a* si hanno dei grossi bacilli con delle *pseudoramificazioni*. In *b* si hanno dei bacilli a forma irregolare. Ingr. da 800 ad oltre 1000 d.

apparenti, costituiti da una lunga serie di individui, o delle ramificazioni apparenti (*pseudoramificazioni*) (fig. 12, *a*).

c) Gli *spirilli* (fig. 13) sono bacilli molto ricurvi di varia lunghezza e

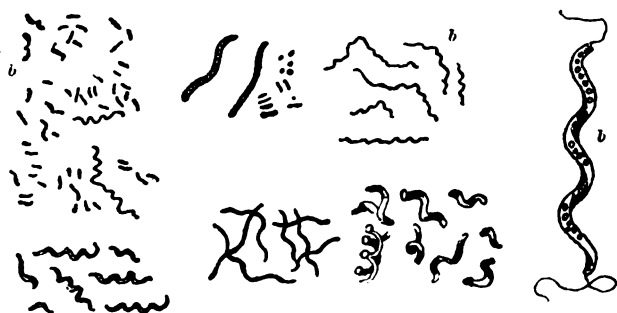



Fig. 13. — *Bacilli* isolati, fortemente ricurvi (*vibrioni e bacilli virgolati*) (*a*); e spirilli di diverse dimensioni e di differente aspetto (*b*). Ingr. da 800 ad oltre 1000 d.

grossezza. Presentano una sola curvatura (*vibrioni*) o più flessioni (*spirilli*). Hanno anch'essi vario volume; moltiplicandosi si aggruppano sotto molteplice aspetto.

Quando, per condizioni interne o esteriori, i bacteri vanno incontro alla morte, essi perdono la loro forma, che si fa irregolare (*forme degenerative o di involuzione*, fig. 14). In queste forme d'involuzione, assai spesso anche la loro membrana è alterata.

II. — *Biologia generale dei microrganismi vegetali.*

Le diverse specie, che si raccolgono sotto il nome generale di *funghi,* hanno ben differenti caratteri biologici.

I bacteri, salvo rarissime eccezioni, per sopperire alle necessità del loro ricambio hanno bisogno di alimenti organici già pronti, ricchi di azoto e di carbonio.

Perciò essi, mancando di clorofilla, non possono vivere nelle condizioni di vita delle piante verdi, ma si attaccano parassitariamente alle piante e agli animali, sottraendo ai loro ospiti il materiale necessario al loro ricambio.

Fig. 14. — Forme di involuzione di alcuni bacilli o spirilli (secondo van Ermengem).

È ai funghi che si deve in gran parte la distruzione della sostanza organica morta, che si trova nella natura.

Nella seguente esposizione ricorderemo le *condizioni*, e poi tutte le *manifestazioni di vita* dei microrganismi; sarà bene però premettere subito alcuni accenni, la cui conoscenza è indispensabile, sulla loro costituzione chimica.

D. — Sulla costituzione chimica dei microrganismi vegetali.

È noto che gli *ifomiceti* contengono una quantità variabile, e ancora poco precisata dalle analisi, di sostanze proteiche e di cellulosa, con prevalenza di quest'ultima. Anche le loro *spore* sono ricche d'albumina e di sostanze estrattive mancanti d'azoto (Cramer). La costituzione chimica dei *blastomiceti* è più nota, in seguito delle ricerche del Pasteur e di Vysmann.

Le *principali analisi* sono state fatte sui fermenti della birra, e n'è risultato che il loro quantitativo d'azoto varia di molto, a seconda del periodo della fermentazione, e che le proteine sono rappresentate da una percentuale superiore alle nucleine (Stutzer).

Inoltre i blastomiceti contengono una sostanza simile al glicogene (Errera), e altre di caratteri analoghi alla gomma. L'acqua è in loro nella proporzione di 40 fino 80 %. La loro cenere è costituita da potassa, da acido fosforico, dalla calce e dalla magnesia.

Le ricerche sulla costituzione chimica dei *bacteri* riescono oltremodo difficili; e le conclusioni sono incerte per le difficoltà che si incontrano nel cercare di separarli dal terreno sul quale crescono. Ed anche quando questo

riesce, si vede che la loro costituzione non è tipica, e dipende dalla qualità del terreno dentro cui si coltivano (Cramer). Dalle diverse specie bacteriche si ricavarono varie sostanze proteiche (Nencki, Brieger, Buchner) delle quali si terrà discorso in seguito; ma anche qui ci troviamo dinanzi la difficoltà di stabilire quali sono effettivamente i componenti cellulari, e quali un prodotto del loro ricambio materiale. Dai bacteri si ottennero degli idrati di carbonio — cellulosa ed emicellulosa — e delle sostanze grasse.

E. — Condizioni di vita dei microrganismi vegetali.

I. — *Nutrizione*.

Le sostanze, delle quali i microrganismi abbisognano per la loro nutrizione, non sono identiche per tutti i gruppi dei bacteri da noi conosciuti.

Le sostanze proteiche e gli idrati di carbonio sono le sostanze che normalmente servono alla nutrizione degli *ifomiceti*.

Dagli alimenti, dall'acqua e dall'ossigeno libero traggono gli elementi indispensabili per il loro ricambio materiale. Senza ossigeno libero gli ifomiceti non possono vivere; e sono anche necessari per loro lo zolfo, e pochi sali minerali.

Il Nägeli crede che questi microbi traggano l'azoto, di cui abbisognano, oltre che dalle albumine solubili e dai peptoni, anche da certe sostanze che contengono il gruppo NH_2. E utili alla loro vegetazione si dimostrarono l'urea, la leucina, l'asparagina e i sali ammoniacali. Dallo zucchero, dalla mannite e dalla glicerina, e da parecchi acidi organici, ricavano le sostanze ternarie, di cui hanno bisogno.

I *nitrobacteri* (Winogradsky) si moltiplicano in terreno assolutamente privo di combinazioni del carbonio, e ricavano il C da CO_2.

Alcuni bacteri richiedono quale nutrimento il siero di sangue, altri un substrato contenente l'emoglobina.

I *bacteri* determinano, come è ben noto, alcune trasformazioni del loro materiale nutritivo mediante processi diastatici, d'inversione o peptonizzanti; e così lo fanno solubile ed assimilabile.

A molti sono necessarie grandi quantità di ossigeno, il quale si vuole riesca invece velenoso per altri. Questa ultima scoperta interessantissima si deve al Pasteur, che distinse in seguito ad essa i *bacteri* in *anerobi* e *aerobi*.

Il fenomeno della *anerobiosi* — di vita senza ossigeno — non va considerato da un punto di vista mistico, non occorre per spiegarlo pensare ad una forza vitale speciale, nè viene a sconfessare la legge generale: non vi è vita senza ossigeno. Si può ammettere che l'ossigeno libero non sia indispensabile per quei microrganismi, che sono capaci di decomporre e tras-

formare i loro terreni nutritivi, e di utilizzare l'ossigeno che è in questi chimicamente legato.

I bacteri si dividono, per il loro modo di comportarsi rispetto all'*ossigeno libero*, in tre classi (Liborius): in *anerobi obbligati*, che si sviluppano unicamente al di fuori di questo gas; in *aerobi obbligati*, che ne abbisognano assolutamente; e in *anerobi facoltativi*, i quali crescono meglio in presenza dell'ossigeno, ma si sviluppano anche senza di esso.

Anche in questi fenomeni non va dimenticata la forza di *adattamento all'ambiente:* infatti si vede che alcuni anerobi con la coltivazione artificiale possono divenire aerobi, e viceversa.

Nel trattare degli alimenti necessari o utili ai bacteri, noi dobbiamo tener conto principalmente di quelli artificiali, nei quali si stabilisce a piacimento il rapporto quantitativo fra i vari loro componenti: quali lo zucchero d'uva il peptone, la glicerina, ecc. Questi *terreni di nutrizione* vengono modificati secondo i bisogni dei microrganismi che in essi si coltivano.

La *reazione* del substrato nutritivo è importante. Moltissimi microbi vogliono una reazione neutra o lievemente alcalina, molti vegetano in terreni leggermente acidi, pochi in terreni fortemente acidi; inoltre ve ne sono alcuni per i quali la reazione è indifferente.

II. — *Condizioni fisiche.*

Per *temperatura ottima* alla vita di un microrganismo si intende quella, che più di ogni altra si confà a tutte le sue manifestazioni di vita. Essa non è eguale per le diverse specie, e per i vari individui: vi ha però per ciascuno un *massimo* ed un *minimo*, al di là dei quali la vita è ridotta allo stato latente o cessa.

Citiamo alcuni esempi: alcuni ifomiceti hanno la loro temperatura ottima fra 10-12° C. come l'*aspergillus glaucus*, altri, come l'*aspergillus fumigatus* fra 39-40° C.

Esistono de' bacteri, che si sviluppano unicamente fra 18-20° C.; altri fra 30 e 40° C. soltanto, con una temperatura ottima di 38° C.; altri ancora a 0° C.; e infine i cosidetti *bacteri termofili* vegetano fra il 50 e 70° C. Questi ultimi si scoprirono da poco, e vivono più specialmente nei paesi tropicali (Globig, Rabinowitsch).

Non pochi sono i microrganismi che a temperatura bassissima, anche sotto lo zero, conservano, benchè tenui ed illanguidite, le loro proprietà vitali; che riprendono attive appena si trovino ad una temperatura più adatta.

Colla esclusione della *luce* i microrganismi vegetano meglio; l'*elettricità* (corrente galvanica) deprime le loro manifestazioni di vita; il *moto* violento provocato nei liquidi di coltivazione ha effetti incostanti, ma sovente ostacola lo sviluppo di certi bacteri.

III. — *Simbiosi e antagonismo.*

Molte specie microbiche hanno la *facoltà di vegetare le une accanto alle altre* senza disturbarsi. — Spesso anzi, nel vivere insieme, determinano dei fenomeni complessi, i quali sono così la risultante della azione contemporanea di differenti bacteri.

Questo fenomeno si chiama: *simbiosi.*

Di simbiosi abbiamo molti esempi; il più noto, per la sua importanza pratica, è quello di cui si trae profitto per la preparazione del *kefir* — che si fa da secoli nel Caucaso con i granuli del *kefir* — nella quale avviene una simbiosi di bacteri e saccaromiceti, che provocano in comune una fermentazione del lattosio, contenuto nel latte di vacca, formando acido lattico e alcool.

Anche nei terreni nutritizi artificiali vediamo talvolta la vegetazione di più specie microbiche, una accanto all'altra, sul medesimo substrato; e il loro sviluppo è rigoglioso, il che indica che si favoriscono reciprocamente.

Anche nel *decomporre le sostanze organiche morte* molti microrganismi si uniscono in simbiosi. Alcune specie decompongono meglio le combinazioni più complesse, altre invece elaborano unicamente i prodotti intermedi e li riducono in sostanze ancora più semplici.

Opposto alla simbiosi è l'*antagonismo*, il quale consiste nel fatto che certe specie microbiche *non possono vivere le une accanto alle altre*, e, nel caso che vengano a trovarsi assieme, alcune vanno distrutte, e resta padrona del campo una specie sola o quelle specie che possono vivere in simbiosi.

Sappiamo ben poco di quello che avviene in natura, mentre per via sperimentale questo fenomeno fu oggetto di molte ricerche. Un antagonismo si ha fra i bacteri, che sono causa del primo periodo della putrefazione delle albumine, e i microrganismi nitrificanti; e spesso anche fra i microbi che dànno origine a malattie e quelli della putrefazione.

Sembra pure che i prodotti di ricambio di qualche specie o varietà riescano di danno per altre.

I due fenomeni ora ricordati rappresentano non solo condizioni di vita, ma anche sono manifestazioni biologiche dei microbi.

F. — Manifestazioni di vita dei microrganismi vegetali.

I. — *Considerazioni generali.*

I microrganismi abbisognano per la loro esistenza di determinate condizioni, condizioni che, secondo la teoria di Kant e di Laplace sulla formazione della terra, non devono essere state sempre le medesime. I primi organismi viventi si sarebbero sviluppati in condizioni diverse dalle attuali, per quello

che riguarda il contenuto d'ossigeno dell'aria, la luce e la temperatura. L'atmosfera nei primordi della terra deve essere stata povera d'ossigeno e la temperatura assai alta; e noi abbiamo di già accennato all'esistenza di bacteri che ancor oggi si sviluppano in coteste condizioni.

Come negli esseri viventi superiori, così anche nei microbi, i *fenomeni della vita si svolgono mediante processi complessi;* essi raccolgono in sè considerevoli energie potenziali, che divengono attive, quando le condizioni esteriori di vita — specialmente quelle termiche — divengano favorevoli al loro sviluppo.

E se anche vengono a mancare per lungo tempo quasi tutti gl'influssi degli stimoli esteriori, la vita non cessa; ma soltanto le sue manifestazioni si riducono ai minimi termini (*vita latente*) e continuano a spese del materiale di riserva incorporato nella cellula microbica.

I processi di *ossidazione* si svolgono, come si è già detto, per l'azione dell'ossigeno sia libero, sia di quello legato ai terreni nutritizi.

II. — *Moltiplicazione dei microrganismi.*

La *intensità* della *funzione riproduttrice* dei microrganismi è un indice dell'energia delle loro manifestazioni vitali. Affinchè si adempia, occorrono tutte quelle condizioni di vita, che abbiamo ormai conosciuto.

La moltiplicazione si manifesta in due modi: per *divisione cellulare*, e per *fruttificazione;* e di essa si parlò trattando la morfologia dei microrganismi. Se le condizioni dell'ambiente sono costanti, la riproduzione dei microbi ha luogo sui terreni nutritizi artificiali in conglomerati tipici, che si chiamano *colonie*. Il meccanismo di cotesta disposizione non è noto.

I bacteri *aerobi* formano le loro colonie alla superficie, gli *anerobi* nella profondità del substrato su cui si sviluppano.

Per la formazione delle *spore* occorre soltanto la presenza di una certa quantità d'acqua, e una temperatura adatta. Sembra anche che la cagione fisiologica di tal produzione sia l'iniziata deficienza del materiale nutritizio. È pure ignoto il meccanismo di formazione delle spore, che germogliano anch'esse naturalmente quando tutte le condizioni di vita, compreso il terreno di nutrizione, siano favorevoli.

III. — *Scambio gasoso.*

Nei microrganismi *aerobi* si ha una respirazione gasosa diretta: essi assorbono ossigeno ed eliminano anidride carbonica. Questo fenomeno è energico quando la coltura è in piena attività di sviluppo. Anche gli *anerobi* eliminano anidride carbonica: il che dimostra, che anche essi adoperano ossigeno ricavandolo dal terreno di nutrizione.

IV. — *Assimilazione del materiale nutritizio.*

Mediante un processo di sintesi, le sostanze di nutrizione, che provengono dall'esterno, vengono in parte trasformate dal protoplasma vivente in sostanza simile a sè. Questo fatto dicesi *assimilazione*.

Si crede che gli alimenti penetrino per *diosmosi* nella cellula microbica, e perciò essi debbono essere solubili e facilmente diffusibili. È ben vero che i microrganismi crescono rigogliosamante, anche su terreni organici solidi; ma in questo caso il substrato nutritizio subisce delle trasformazioni per opera dei primi prodotti di secrezione (enzimi) dei microbi, *enzimi* che peptonizzano l'albume o idralizzano i saccarosi o gli amidi, o sciolgono la cellulosa.

L'energia dell'assimilazione dipende sia dalla costituzione e dalle condizioni di vita — in specie dalle facoltà di adattamento — del microbio, sia dalla natura dell'alimento.

Ignoriamo ancora quale sia il primo prodotto che si forma nei processi di assimilazione. Secondo l'ipotesi del Löw è la formaldeide, dalla quale si formerebbero, colla cooperazione di composti dell'azoto, e dello solfo, tanto gli idrati di carbonio quanto le proteine.

Alcuni microrganismi richiedono per nutrimento proteine o sostanze affini e inoltre composti speciali del carbonio come lo zucchero d'uva; altri si accontentano di proteine soltanto; altri infine si nutrono a preferenza di amido.

Sulla *quantità di alimenti* sufficienti e necessari per la vita dei microbi, le nostre cognizioni sono scarse.

Sappiamo che nelle diverse fasi della loro esistenza abbisognano di differenti alimenti: per esempio alcuni ifomiceti si nutrono male, nel periodo di germinazione, con l'acido acetico, con l'acido lattico e la glicerina, molto meglio invece utilizzano queste sostanze, nel periodo dello sviluppo dei loro miceli.

Come tutti gli altri esseri viventi, i microrganismi adoperano i materiali nutritizi in parte per lo svolgimento delle forze vive necessarie al loro *dinamismo*, in parte per la *ricostruzione* del protoplasma, che si consuma nelle fasi disassimilative del loro ricambio materiale. A questo ultimo scopo, abbisognano anche essi di sostanze azotate; ma mentre gli esseri superiori debbono introdurre questo azoto sotto una forma proteica, i bacteri possono utilizzare anche molecole azotate assai meno complesse, come quelle degli amidoacidi, dei nitrati e dei nitriti, e alcuni di essi sono anche capaci di fissare l'azoto atmosferico.

V. — *Fenomeni fisici quali manifestazioni di vita.*

Tra le manifestazioni fisiche di vita si annoverano i *movimenti meccanici* e la *produzione* di *calore* e di *luce*. Il *movimento* attivo si osserva in molti microrganismi; non si vede mai nelle spore. Si effettua mediante quei prolungamenti, da noi già rammentati, che ricevettero il nome di *ciglia*: essi sono organi cuticulari, e non pseudopodi. Le facoltà motrici dei microbi stanno in relazione con la qualità del substrato, con la temperatura e la presenza dell'ossigeno. Alla temperatura, che rappresenta l'*ottimo* per un microrganismo, esso manifesta un movimento assai vivace di fronte all'influsso dell'ossigeno. La motilità varia nei diversi microbi; solo gli anerobi si muovono esclusivamente quando nel substrato manca dell'ossigeno libero.

La direzione dei movimenti è determinata da agenti esteriori. Le sostanze chimiche di varia natura, e in specie l'ossigeno, agiscono sulla locomozione dei microrganismi o esercitando un'attrazione — *chemiotassi positiva* — o una repulsione — *chemiotassi negativa*.

La *luce* ha anch'essa influenze particolari; alcuni microrganismi si raccolgono nei punti più luminosi del campo microscopico, e scappano quando si fa ombra (Winogradsky, Beyernick, Engelmann).

Che i microrganismi possano sviluppare *fenomeni luminosi*, è un fatto conosciuto da gran tempo (Pflüger, Ludwig), ed ebbe una conferma più rigorosa in questi ultimi anni.

La luce prodotta è di varia intensità e di molteplici colori: i bacteri fosforescenti sono quelli, che ne emettono maggior quantità. Molto ossigeno è necessario perchè avvengano cotesti fenomeni luminosi; che sono del pari legati a innalzamenti della temperatura del substrato.

Tutte le cagioni, che danneggiano la vita dei microbi, producono senz'altro una diminuzione di fenomeni luminosi. E questo viene a fortificare la ipotesi che le produzioni fotiche siano dovute ad una funzione degli organismi stessi. e non ad alcun supposto *fotogene*, che essi eliminerebbero e che luccicherebbe al di fuori della cellula.

VI. — *Prodotti di ricambio materiale e fermentazioni.*

I prodotti di ricambio dei microrganismi sono di differente natura; e il medesimo microbio, crescendo nello stesso substrato nutritizio, ne produce parecchi; ciò che dimostra la *pluralità* della sua *attività chimica*. Affinchè i prodotti del ricambio dei bacteri siano costanti si richiedono condizioni di vita costanti; ma essi, dentro certi limiti, possono aversi ugualmente se anche alcuna di queste muti non troppo sensibilmente.

Parecchi microrganismi, detti *bacteri cromogeni,* producono nel loro sviluppo dei *pigmenti* di color rosa, rosso, bleu, violetto, giallo, giallo-arancio, bruno, ecc., i quali, in forma di granuli, si scorgono anche nel protoplasma cellulare (*microbi cromofori*).

In altri microrganismi i pigmenti vengono considerati quali prodotti di dissimilazione, e di escrezione (*cromopari*). Alterando il substrato di nutrizione, o variando le condizioni di vita di questi bacteri, cessa la produzione del pigmento, che ricomincia quando il microrganismo si sia adattato al nuovo ambiente (Galeotti).

I bacteri provocano facilmente dei *processi di riduzione*, e la *formazione di idrosolfuri* nella putrefazione delle proteine dell'orina.

I microrganismi, che nel loro sviluppo sui terreni artificiali di coltura hanno un ricco ricambio materiale, durante cotesta loro attività modificano la reazione chimica del substrato su cui vegetano.

Quali prodotti della attività trasformatrice dei bacteri si hanno delle *sostanze tossiche* le quali vengono comunemente distinte in *ptomaine, toxine* e *toxialbumine.*

Le prime deriverebbero, secondo l'opinione dei più, dalla scomposizione del terreno nutritizio — delle albumine — occupato dai bacteri; mentre la produzione delle altre sarebbe strettamente legata alla vita del microrganismo, indipendentemente dal terreno, o sarebbero proteine costituenti la cellula microbica stessa.

Il Brieger ricavò le *ptomaine* soltanto da terreni ricchi di albumine, e l'Hueppe ed altri ebbero alcune *tossialbumine* soltanto dalla decomposizione delle albumine. Queste sostanze *non* sarebbero quindi punto *specifiche*, poichè risultano dall'attività di differenti microbi su vari terreni di coltura di natura proteica; mentre altre tossialbumine importanti, come quelle della difterite, della tubercolosi, della morva, ecc., sembrano essere *specifiche*, poichè sono elaborate dai rispettivi bacteri, quali prodotti del loro ricambio materiale e la loro presenza si verifica anche in liquidi privi di sostanze proteiche.

Il Selmi chiamò *ptomaine* o *alcaloidi cadaverici* alcuni estratti tossici da lui ricavati dal cadavere, come pure altri prodotti non tossici, e tossici, ottenuti, prima di lui dal Panum, da varie sostanze putrefatte. Più tardi altre consimili sostanze furono isolate e studiate dal Nencki, e il Gautier isolò due alcaloidi dal pesce putrido, il Guareschi ed il Mosso dalla carne putrida.

Con metodi di ricerca più esatti il Brieger ottenne, da differenti materiali putridi, parecchie basi azotate, alcuna delle quali si manifestarono tossiche, altre innocue. Le prime vennero da lui chiamate *tossine di azione poco tossica*, e tali sono la neuridina, la gadinina, la putrescina, la cadaverina, la colina, ecc.

Molto tossiche, anche in minime dosi, si dimostrarono: la peptotoxina (da sostanze contenenti il peptone), la neurina, la muscarina e la mitilotossina (dai pidocchi di mare) e la tirotossina, che Vaugham ottenne dal latte.

Molte delle *ptomaine tossiche*, che si ricavarono dai prodotti di eliminazione del corpo umano (orina, feci) in diverse malattie infettive, non sembrano derivare dall'attività microbica.

Le *tossialbumine* posseggono i caratteri generali delle proteine. Sono molto labili e si distruggono prestissimo alla temperatura di 60°; si sciolgono nell'acqua e precipitano con l'alcool, o con il solfato d'ammoniaca o col cloruro di calcio, col cloruro di zinco (Brieger e Boer), non dializzano, e dànno le reazioni colorate dell'albumina.

Fra le più note *tossialbumine* sono quelle della difterite, del tetano, del colera, del tifo, della tubercolosi.

È necessario accennare nuovamente all'incertezza che regna ancora sulla natura di molte di queste sostanze: da alcuni esse sono ritenute quali prodotti di ricambio, da altri invece sono considerate come costituenti normali della cellula bacterica. Per esempio la *tubercolina*, che si ricava dal bacillo della tubercolosi, per il Buchner è un costitueute proteico della cellula bacterica, per altri un prodotto del ricambio del bacillo della tubercolosi: probabilmente molte di queste sostanze devono essere ritenute quali *nucleoproteidi* (vedi *Immunità* e *Vaccinazioni*).

Come gli animali costituiti da organi compiono la loro nutrizione mediante *fermenti* [1]), che vengono prodotti da ghiandole speciali, così anche per i microrganismi, i fermenti sono un prodotto indispensabile alla loro nutrizione.

I fermenti che vengono prodotti da microrganismi si possono isolare; e anche in questa condizione sono capaci di dimostrare la loro attività, non diversa da quella che avevano nella cellula vivente. E questa attività si esplica trasformando l'albume in peptone, l'amido in zucchero; anche certe sostanze grasse vengono scomposte, e lo zucchero di canna viene scomposto in glucosio e in levulosio: in questo caso entra in giuoco un fermento speciale, che ricevette il nome di *invertina*, la quale può essere prodotta dai differenti microrganismi.

Molti microrganismi producono *fermenti proteolitici*, e la loro azione si può rendere evidente coltivandoli in gelatina alcalina, che essi peptonizzano con azione simile a quella della tripsina e della papaina (Bitter, Fermi).

La formazione di codesti fermenti, come di altri, che provocano la coagulazione della caseina, o la fermentazione ammoniacale dell'orina, dipende da condizioni speciali di vita.

Tra i *fermenti prodotti dai microbi* ed i *microrganismi viventi della fermentazione* è stata fatta una differenza essenziale.

I *primi* in minima quantità producono dei grandi effetti, nè si alterano, nè si moltiplicano, nè hanno altre proprietà della sostanza vivente; i *secondi* sono cellule viventi, che si moltiplicano e la funzione di produrre la fermentazione è legata alla loro vita.

Questa distinzione fu poi stimata superflua, inquantochè si crede adesso che i microrganismi delle fermentazioni agiscano, solo indirettamente, pro-

[1]) I *fermenti* od *enzimi* sono sostanze organiche molto labili e complesse che hanno la proprietà di trasformare — a temperatura adatta — delle grandi quantità di sostanze organiche. E così possono rendersi adatte alla nutrizione sostanze, che non lo sarebbero per la loro poca solubilità e diffusibilità.

ducendo dei veri *enzimi solubili,* dai quali soltanto dipendono, in modo immediato, le fermentazioni. Questo modo di considerare la questione è sorto dopo la esperienza di Fischer, di Buchner e di Hahn, e di molti altri, che hanno prodotto *vere fermentazioni* alcooliche con enzimi estratti da vari saccaromiceti.

I processi di fermentazione provocati da microrganismi vegetali determinano una decomposizione del terreno nutritivo, con la formazione di una grande quantità di nuovi prodotti, e in questo lavorio si fanno libere delle forze vive.

Tra i veri processi fermentativi si distinguono le *putrefazioni*, che sono fenomeni assai complicati, i quali avvengono per opera di alcuni microrganismi, che decompongono rapidamente certe sostanze azotate, specialmente le albumine, i collageni, i peptoni, in prodotti gasosi di varia natura, molto fetenti.

Le *proteine* si decompongono per idrolisi prima in albumosi poi in peptone. Le molecole di queste ultime sostanze vengono decomposte in modo che si formano prodotti azotati di varia natura, così: leucina, tirosina, glicocolla, acido glutaminico, acido asparaginico, indolo, scatolo, propilamina, trimetilamina, le ptomaine sopra ricordate, e poi composti solforati dell'ammoniaca e di varie amine; acidi grassi quali l'acetico, il butirrico, il valerianico, il palmitico, l'acrilico, ecc. Finalmente come prodotti ultimi di decomposizione si hanno CO_2 CH_4 H_2 N_2 H_2S.

La qualità e la quantità di queste sostanze dipendono dalla natura del microrganismo, e dalla composizione del substrato nutritizio nel quale esso determina il processo di putrefazione, e da altre condizioni.

Si dette grandissima importanza nel fenomeno della *putrefazione* alla *esclusione dell'ossigeno* (Pasteur); però è fuori di dubbio, che anche alcuni microrganismi anerobi possono determinare processi putrefattivi.

Nel processo di putrefazione con l'esclusione dell'ossigeno, i prodotti che ne risultano sono poco ossidati, mentre la putrefazione in presenza dell'ossigeno ha per effetto una forte e rapida ossidazione, e quindi una distruzione delle sostanze.

Queste due forme si presentano non di rado sullo stesso materiale morto: negli strati profondi svolgono la loro azione gli anerobi, in quelli superficiali gli aerobi.

G. — Cause di morte dei microrganismi vegetali.

Una delle più comuni *cause di morte* dei microbi è la concorrenza che si fanno reciprocamente, sui loro terreni di coltura, vivi o morti. Nei terreni artificiali di coltura i bacteri si esauriscono, quando viene a mancare l'alimento, o muoiono, probabilmente, per un autoavvelenamento dovuto ai loro prodotti tossici.

Diversi sono i fattori esterni, che diminuiscono o ledono le singole o tutte le proprietà vitali dei microbi; alcuni ne abbiamo imparato a conoscere indirettamente nella antecedente esposizione sulle condizioni di vita: ma cessa la vita quando gli agenti dannosi, attaccano direttamente il protoplasma cellulare. Questi agenti possono essere fisici o chimici.

Lo studio di coteste *cause di morte* dei microrganismi e delle loro spore

è il tema principale di quella disciplina, che si occupa della profilassi delle malattie infettive e della disinfezione, ma anche la patologia non se ne può del tutto disinteressare. E perciò riferiamo qui qualche dato in proposito.

Diverse *sostanze chimiche inorganiche* e *organiche* hanno effetti antimicrobici, quando si trovino in una opportuna concentrazione e vengano usate per un sufficiente periodo di tempo. Questi due elementi variano a seconda della specie bacterica che si vuole distruggere.

Oltre a ciò, gli effetti della sostanza antibacterica dipendono dalla temperatura e dalla natura del substrato, in cui vegetano i microrganismi.

Fra le *sostanze inorganiche bactericide* ricordiamo alcuni metalli: l'oro, l'argento, il mercurio e i loro sali solubili; alcuni acidi e alcali: l'acido cloridrico, solforico e nitrico; i carbonati e saponi alcalini, la calce caustica, gli alogeni, gli idrosolfuri, il superossido d'idrogeno, ecc.

Le *sostanze organiche* che hanno proprietà antibacteriche sono numerose; ricordiamone alcune fra quelle di meno efficacia immediata sui bacteri e meno ancora sulle loro spore, l'alcool, l'etere, il cloroformio, il iodoformio, il benzolo, le aniline, ecc.

Maggior energia esercitano sul protoplasma bacterico e sugli elementi di riproduzione l'acido carbolico puro, quello commerciale, l'aseptolo, la creolina, l'acido benzoico, l'acido salicilico e le sostanze coloranti organiche, ecc.

Gli *agenti fisici* che producono danno alla vita dei microrganismi sono stati di già accennati in altre occasioni; aggiungiamo qui che con l'essiccamento si riesce ad uccidere alcuni microbi, ma esso non ha alcuna efficacia sulle spore.

Appunti bibliografici.

Sulla morfologia dei microrganismi vegetali veggasi:

DE BARY, *Vorlesungen über Bakterien,* 1887.
BÜTSCHLI, *Ueber den Bau der Bakterien,* 1890.
CORNIL et BABES, *Les Bacteries,* 1890.
FRAENZEL und PFEIFFER, *Atlas der Bakterienkunde,* 1895.
FLÜGGE, *Die Mikrorganismen,* 1896.
HUEPPE, *Die Formen der Bakterien,* II edizione.
FISCHER, *Vorlesungen über Bakterien,* 1897.
NAEGELI und BUCHNER, *Untersuchungen über niedere Pilze.*
MIGULA, *System der Bakterien,* 1897.
FISCHER, *Ueber den Bau der Cyanoptycaeen und Bakterien,* 1897.
GAMALEIA, *Elemente der allg. Bakteriologie,* 1900.
FRAENKEL, *Mikrophot. Atlas d. pathol. Mykologie, etc.* Hamburg 1900.
GÜNTHNER, *Avviamento alla bacteriologia,* Torino 1900.

Per la biologia in generale si consultino i *Jahresberichte* di BAUMGARTEN, editore Bruhn, Braunschweig, pubblicazione annuale, che vede la luce dal 1886. In questo annuario si trovano ricordate, e quasi sempre riassunte, tutte le pubblicazioni che riguardano i microrganismi vegetali e animali.

Un'altra pubblicazione ricca di bibliografia e di riassunti, come pure di lavori originali, è il *Centralblatt für Bakteriologie, etc.,* e il *Centralblatt f. allg. Path.,* edit. G. Fischer, Jena.

I principali periodici, in cui videro o vedono la luce i lavori sulla biologia e su altre proprietà dei bacteri, sono gli *Annales de l'Instit. Pasteur,* la *Zeitschrift f. Hygiene* di KOCH e FLÜGGE, gli *Annales de micrographie* di MIQUEL, l'*Archiv f. Hygiene*

di PETTENKOFFER, gli *Annali d'igiene sperimentale dell'Istituto d'igiene di Roma*, i *Beiträge zur Pathol. Anat.* diretti dallo ZIEGLER, l'*Archiv f. Path. Anatomie* di VIRCHOW, i *Fortschritte der Medezin*, già diretto da EBERTH, l'*Archivio per le scienze mediche* di BIZZOZERO, *Lo Sperimentale* di Firenze, la *Deutsche med. Wochenschrift* di Berlino, gli *Atti del K. K. Gesundheitsamt* di Berlino, e infine i recenti *Ergebnisse der Allg. Pathologie* pubblicati a Wiesbaden, e molti altri periodici, che è impossibile qui tutti rammentare. Vedi inoltre:

BRIEGER, *Untersuchungen über Ptomaine*, 1885-86.
JÖRGENSEN, *Mikrorg. des Gährungs* (*microrg. della fermentazione*), 1890.
LEHMANN und NEUMANN, *Atlante e Principii di Batteriologia*, Società Editrice Libraria, Milano 1897.
HUEPPE, *Naturwissenschaftliche Einführung in die Bakteriologie*, 1896.
DUCLAUX, *Traité de microbiologie*, 1898; tomo II, 1899.
BORDONI-UFFREDUZZI, *Manuale di bacteriologia*, Milano.
GEDOELST, *Traité de microbiologie*, 1892.
RATTONE, *I microrganismi*, Torino 1894.
GAUTIER, *La chémie de la cellule vivante*, 1898. — *Les toxines microbiennes et animales*, Paris 1896.
KOSSEL, *Ueber die Eiweisstoffe*, Deutsche med. Wochenschr., 1898.
VAUGHAM, *Ptomaines, leucomaines and bacterial proteid*, London 1891.
GAMALEIA, *Les poisons bacteriens*, Paris 1892.
WOODHEAD, *Bacteria and their products*, 1891.
GAMALEIA, *Elemente der allg. Bakteriologie*, Berlin 1900.
LEVY e BRUNS, *Bakteriolog. Leitfaden*, 1900.
HERTWIG, *Die Entwickelung der Biologie im 19. Jahrhundert*, 1900 (Lo sviluppo della Biologia nel secolo in corso).

CAPITOLO XX.

I microrganismi vegetali patogeni.

Considerazioni generali intorno ai microrganismi, quali causa di malattia, e loro classificazione. — Caratteri patogeni generali dei bacteri. — Effetti locali e generali prodotti dai bacteri. — Fonti d'infezione. — Infezioni secondarie, doppie e miste. — Associazioni bacteriche.

A. — CONSIDERAZIONI GENERALI INTORNO AI MICRORGANISMI QUALI CAUSA DI MALATTIA, E LORO CLASSIFICAZIONE.

In generale si fa distinzione fra bacteri *innocui* e *patogeni:* ma questa distinzione non può esser molto precisa, poichè sono ben pochi i microrganismi, che, in determinate condizioni, non possano provocare nell'uomo o negli animali dei fatti morbosi, per lo meno locali, e riescire quindi patogenetici; mentre vi sono dei microbi, riconosciuti agenti tipici di malatti specifiche, i quali in dati casi non riescono, sia per le loro modificate condizioni di vita, sia per la resistenza che ad essi oppongono le cellule viventi dei tessuti, a produrre dei fatti morbosi.

La *proprietà* di un microbio di produrre un *processo morboso* non dipende da una sola causa, ma da fattori complessi, molteplici e vari, che sono rap-

presentati, da un lato, dalla proprietà del microrganismo di moltiplicarsi e di diffondersi nell'organismo che lo ospita, dalla sua facoltà di produrre *sostanze tossiche*, che hanno *effetti locali* o *generali* (virulenza), dalla costituzione chimica del protoplasma di cui è formata la cellula bacterica; e da altra parte l'effetto patogenetico dipende anche, e questo è un fatto di capitale importanza, dal grado di *resistenza congenita o acquisita,* che le cellule dell'organismo invaso spiegano contro questi agenti morbosi.

Ciò premesso e considerato, è parimenti improprio chiamare un determinato microrganismo causa unica di malattia, poichè, come altrove abbiamo avvertito, a provocare una condizione morbosa non basta la *causa efficiente,* ma ci vogliono anche *cause cooperanti,* le quali risiedono nelle cellule, e precisamente in quella loro proprietà chiamata *disposizione ai morbi,* senza la quale nessun generatore di malattia riescirebbe a produrre i suoi effetti specifici sull'organismo.

I microrganismi vegetali, a seconda degli effetti da essi prodotti sugli organismi animali viventi, più o meno sensibili alla loro azione, vengono divisi in *vari gruppi.*

Questi aggruppamenti si fondano su di un principio tutt'altro che razionale; essi hanno soltanto uno scopo didattico, tanto è vero che non pochi dei microbi più noti, sia per le loro manifestazioni di vita molto variabili, sia per altre circostanze, si possono porre, e sempre con fondamento, in uno o in altro dei gruppi che esponiamo qui sotto.

Diconsi *bacteri tossici* (*virulenti*) o *bacteri infettivi* quelli che si moltiplicano nell'organismo, ed ivi producono dei veleni, i quali hanno un effetto generale. Soltanto alcuni singoli bacteri si diffondono dal territorio in cui determinarono l'infezione locale, per le vie circolatorie e linfatiche, senza poi moltiplicarsi in altre regioni del corpo: allora dicesi che questi microbi non si moltiplicano che in un *limitato distretto* dell'organismo infetto.

Un esempio dell'azione di cotesti bacteri l'abbiamo nel *tetano*, come è provocato per *infezione naturale:* il bacillo del tetano si localizza in una data regione del corpo, e il potente veleno da esso prodotto si diffonde dal punto infetto producendo gravi fenomeni di intossicazione generale. La medesima cosa avviene nella *difterite sperimentale.* In *altri casi,* come nella difterite umana, nella tubercolosi, nell'infezione da stafilococchi o da streptococchi, la moltiplicazione locale dei microrganismi è sensibile, ed evidenti sono del pari le manifestazioni locali, specialmente nei tessuti profondi, mentre gli effetti tossici generali presentano, salvo nella difterite, una lieve intensità.

Altre volte i bacteri di questo gruppo, benchè si sviluppino negli strati più superficiali del tessuto da essi invaso, producono degli *effetti tossici generali*, molto spiccati; così avviene nel colera asiatico, nella gonorrea, nell'influenza.

Si chiamano *parassiti infettivi* o *virulenti* quelli che, invaso in scarso numero l'organismo, poscia vi si sviluppano progressivamente nelle varie regioni, determinando così *infezioni generali.*

Degli esempi a tal proposito li troviamo nel flegmone maligno, dove gli streptococchi si diffondono e si moltiplicano *per contiguità*, e così nell'edema maligno sperimentale.

Da un focolaio locale di suppurazione, gli stafilococchi e gli streptococchi, oppure altri microbi, si diffondono colla linfa in altri organi dell'organismo per *via metastatica*. Ciò avviene nelle diverse forme di *piemia*.

E diffusioni per *metastasi* da un focolaio locale possono avvenire anche nella tubercolosi, nella morva, nella lebbra e nel tifo.

Da un focolaio primario, di varia entità, talvolta appena appena visibile, i bacteri possono arrivare al sangue — *setticemia criptogenetica* — e se essi vi si moltiplicano, e si distribuiscono mediante il sangue stesso nei vari tessuti ed organi, determinano il processo detto *setticemia* (*bacteriemia*).

La sola presenza dei microbi nel sangue non basta a darci il quadro della *setticemia*: ci vuole anche la loro successiva, continua moltiplicazione. Questo fatto si può riprodurre sperimentalmente con parecchi microrganismi. Nell'uomo e negli animali si hanno setticemie nella febbre ricorrente, nella peste bubbonica, nella risipola, nel flegmone, nei processi puerperali, e in altre malattie infettive.

In generale i microrganismi possono dai tessuti passare nei vasi linfatici o nei capillari sanguigni, e da questi nelle vene; e negli sperimenti si osserva che questo fatto precede di poco la morte dell'animale.

Nella *setticemia*, infine, i bacteri non presentano, come nei processi metastatici, delle vere localizzazioni, ma essi hanno dei posti di predilezione per i capillari dei diversi organi.

Si chiamano *saprofiti* quei microrganismi che non possono trovare nel corpo animale vivente condizioni favorevoli al loro sviluppo; e al di fuori di esso invece vegetano con grande rapidità, decomponendo le sostanze organiche e producendo veleni.

Questi *veleni*, se vengono riassorbiti dall'organismo animale, producono gravi fenomeni di intossicazione generale.

Da queste brevi considerazioni risulta che i veleni bacterici hanno la principale funzione nella genesi delle malattie infettive. Anzi con questi veleni, il più delle volte, si possono determinare negli animali i medesimi fenomeni, che in natura sorgono per effetto dei bacteri viventi.

B. — Caratteri patogeni generali dei bacteri.

Come si è detto più sopra si può, sia coi bacteri viventi e virulenti, isolati in colonie sui terreni nutritizî, sia con quelli attenuati artificialmente, sia coi loro prodotti, riprodurre negli *animali da esperimento*, sensibili all'azione dei microbi che si vogliono sperimentare, il quadro della infezione naturale. Generalmente i fenomeni che si osservano in seguito a ciò dipendono dalla *quantità del materiale* inoculato agli animali. E di questa quantità bisogna tener sempre conto, sperimentando un qualsiasi bacterio, sia esso infettivo o tossico, e sia che il *virus* venga inoculato sotto la cute, o nella cavità peritoneale, o direttamente nel circolo sanguigno, o in altre parti del

corpo. Di solito la *rapidità del decorso* della malattia così provocata dipende dalla quantità del materiale inoculato.

Anche però dalla *qualità del virus che s'inocula* (*grado di virulenza*) e dalla *via di penetrazione* nell'organismo, e dalla *natura* della *regione colpita* dipende l'insorgere o di un'affezione locale lieve, o di un processo infiammatorio locale grave, o d'un processo metastatico, o di una setticemia, e la conseguente morte dell'animale.

Dato che si faccia l'esperimento su *animali per natura suscettibili*, si osserva, per esempio, che pochi bacilli virulenti della tubercolosi o del carbonchio, introdotti sotto la cute, sono bastanti per determinare queste malattie, in forma setticemica. Al contrario, se noi inoculiamo bacteri poco virulenti pure ad animali per natura sensibili, si riscontra quasi sempre che le piccole dosi di virus provocano un'affezione locale leggera, dosi medie una inflammazione locale abbastanza estesa, e soltanto dosi molto forti sono capaci di determinare delle affezioni, che si generalizzano.

Questi fatti risultano qualora le ricerche sperimentali si pratichino con microbi atti a moltiplicarsi, in grado maggiore o minore, nel corpo animale; mentre se si sperimenta con de' saprofiti, vivi o morti, ci vuole in ogni caso una grande quantità di materiale, venga esso introdotto per qualsiasi via dell'organismo, per ottenere dei fenomeni morbosi di una qualche entità.

Tutto ciò vale per *l'infezione sperimentale*, mentre poco sappiamo su questo argomento in riguardo *alle infezioni naturali* le quali, molto probabilmente, sorgono per opera di pochi e virulenti parassiti, che penetrano o si trovano nelle cellule o nei tessuti adatti al loro progressivo sviluppo. Ma, in ogni modo, bisogna tener bene presente che un microrganismo possiede in sè un *vario grado di patogenità*. Esso può riuscire più o meno *infettivo* (virulento) a seconda della sua maggiore o minore facoltà di moltiplicarsi e diffondersi nell'organismo, e può essere più o meno *tossico* secondo che il suo potere di produrre de' veleni è più o meno vigoroso; facoltà ambedue coteste, che non sempre sono fra loro collegate.

Queste proprietà infettive e tossiche di un microrganismo si possono artificialmente aumentare o diminuire (*esaltamento* o *attenuamento della virulenza*).

L'aumento è sempre relativo, e si tratta più che altro di una reintegrazione del microbio nella sua congenita e propria virulenza.

Si ottiene in vari modi, a seconda della specie bacterica, ma la migliore — la più provata — è sempre quella di far passare il microbio attraverso ad animali per natura sensibili alla sua azione: i ripetuti passaggi gli conferiscono sempre una maggiore virulenza. La quale però, ad un certo limite, si arresta e diviene *fissa*, come lo dimostrò il Pasteur per la rabbia.

La infettività dei bacteri si può anche artificialmente aumentare in altro modo: colla inoculazione della coltura pura in animali per natura poco sen-

sibili alla loro azione, ma indeboliti artificialmente sì che ne sia diminuita la congenita resistenza.

Anche nei microbi producenti veleni si rinforzano le loro facoltà tossiche, mediante i ripetuti passaggi attraverso il corpo di animali sensibili.

Per *diminuire*, indebolire la infettività o la tossicità di un microrganismo stanno a nostra disposizione moltissimi mezzi, che sono in relazione con i caratteri biologici dei singoli microbi.

Gli influssi termici, fotici, elettrici, l'aumento della pressione atmosferica, varie sostanze chimiche (antisettiche), i terreni di nutrizione artificiali, poco idonei allo sviluppo dei bacteri, possono essere causa che alcuni microbi perdano, in breve periodo di tempo, la loro virulenza, e altri, quelli sporigeni, dopo qualche mese o qualche anno.

Sembra, ma non è ancora bastantemente dimostrato, che la virulenza di un microrganismo possa attenuarsi col passaggio ripetuto attraverso il corpo di animali per natura refrattari verso il microbio considerato.

Pare infine che i succhi dei tessuti di tali animali esercitino *in vitro* tale azione, come pure sembrerebbe che i prodotti di ricambio di qualche microbio possano riuscire ad attenuare altri microbi di diversa specie.

C. — Effetti locali e generali prodotti dai bacteri.

I. — *Effetti locali.*

Le alterazioni *locali* che sorgono nelle cellule per azione dei microbi sono per lo più complesse; talvolta hanno i caratteri dell'infiammazione semplice, o di quella specifica proliferativa, quale si osserva nei tumori di granulazione (Virchow).

Le conoscenze che noi abbiamo acquistato in conseguenza di ricerche sull'azione locale che i bacteri sono capaci di esercitare, sono numerose e precise: ma tuttavia regna una grande oscurità sulle cause dirette di molte infiammazioni dette specifiche, le quali, più che altro, si osservano in seguito all'azione di alcuni veleni bacterici.

Una specie bacterica può produrre più forme infiammatorie, a seconda del suo grado di virulenza e della quantità di veleni prodotti, della qualità e del grado di resistenza del tessuto colpito.

Per solito sia l'*infezione naturale*, sia quella *sperimentale* dimostrano che l'*essudato* sieroso è dovuto al pneumococco, al bacillo del carbonchio, al bacillo della tubercolosi; quello fibrinoso si forma per azione principalmente del pneumococco; le infiltrazioni purulente sorgono per opera di vari cocchi patogenetici; gli ascessi, gli empiemi si sviluppano per azione di questi medesimi cocchi o dei bacilli del tifo, della tubercolosi, o del bacterio comune del colon.

Vari sono i bacteri che producono il catarro purulento: il gonococco, il pneumococco, il bacillo dell'influenza; l'essudato emorragico si trova nelle infezioni da carbonchio, da edema maligno, nella morva; l'infiammazione

necrotica è prodotta da streptococchi e dal bacillo della difterite, dal bacillo tifogeno, e da parecchi altri bacteri patogeni.

Nella tubercolosi, nella lebbra, nella morva, nel rinoscleroma, nella pseudotubercolosi noi vediamo degli esempi di infiammazione proliferativa specifica, poichè appunto in queste malattie si forma, per opera dei microrganismi propri di ciascuna, un tumore di granulazione infettivo.

Come agiscono i microrganismi sui tessuti?

Una lunga serie di esperienze, fatte con molti microbi, dimostrarono che sono le *sostanze chimiche* contenute nelle cellule bacteriche, oppure quelle prodotte dai bacteri stessi, le quali determinano i processi patologici ora ricordati. E questa proprietà non è legata alla vita dei bacteri, poichè anche quelli morti la possono esercitare, a qualunque specie essi appartengano, siano essi saprofiti o parassiti (bacteri infettivi o tossici).

Per esempio, i *nucleoproteidi* (erroneamente detti proteine), che si estraggono dal corpo delle cellule bacteriche, iniettati sotto la cute provocano regolarmente una infiammazione o la suppurazione; ed i *prodotti tossici* dello scambio materiale di vari bacteri determinano degli effetti locali sui tessuti, come l'infiammazione, la suppurazione, la necrosi cellulare.

Queste sostanze chimiche esercitano in genere sulle cellule mobili anche una azione di *chemiotassi positiva.*

II. — *Effetti generali.*

Gli *effetti generali* che i bacteri esercitano sull'organismo si osservano, non solo quando questi ultimi si diffondono per esso, ma anche quando i bacteri si sviluppano unicamente in un territorio limitato del corpo.

A prova di questa asserzione stanno i fenomeni generali molto accentuati, che si manifestano in varie malattie da infezione, nelle quali havvi localizzazione limitata del focolaio infetto.

In tutti i casi i fenomeni generali sorgono per opera delle sostanze bacteriche tossiche, disciolte. Tanto è vero che, ad esempio, coi soli veleni amicrobici del tetano e della difterite (*veleni specifici*), ricavati dalle rispettive colture, si riproduce negli animali il quadro clinico morboso, e le rispettive alterazioni anatomo-patologiche dei tessuti.

Nelle affezioni con carattere locale, i veleni bacterici arrivano alle cellule, sulle quali esplicano i loro effetti, per via indiretta; quindi è più lenta la loro azione: nelle infezioni generali — *setticemie* — nelle quali i bacteri sono in grande numero, e quasi uniformemente distribuiti nel sangue, bacteri e veleni agiscono direttamente e in modo più rapido.

Ai microrganismi si attribuiscono anche effetti meccanici, i quali però hanno una importanza secondaria e sono poco evidenti. Così, se nelle setticemie circolano col sangue numerosi bacteri, essi possono obliterare qualche territorio capillare, con evidente danno della circolazione locale.

Nelle *piemie* si formano delle metastasi microbiche, quando dei grandi ammassi (zooglee) di bacteri si staccano da un trombo venoso, o dall'endocardio, e vanno a chiudere completamente il lume di qualche vaso. Conseguenza di ciò sono gravi processi necrotici del tessuto.

In queste forme piemiche l'intossicazione dell'organismo è di regola al tutto secondaria; salvo alcune volte nelle piemie con decorso acuto, provocate per opera dello stafilococco, del bacillo della tubercolosi, o da quello della morva, i quali danno origine alla formazione di molte sostanze tossiche facilmente diffondibili (Rodet e Courmont, Koch, Maffucci).

Non tutti sono d'accordo nel far derivare i fenomeni generali che si osservano nelle malattie infettive dall'azione dei veleni bacterici; qualcuno invece opina che i parassiti, diffusi nell'organismo, nutrendosi a spese delle cellule, facciano per questo sorgere i fenomeni morbosi.

Ma questa ipotesi è seguìta da pochi; ad essa si oppongono le conoscenze che abbiamo intorno ai veleni bacterici e ai loro effetti sugli animali: benchè per la mancanza di metodi chimici, i quali ci servano ad isolare le sostanze d'origine microbica, non sia ancor possibile di studiare gli effetti specifici dei veleni in parola rispetto alle varie cellule funzionali dell'organismo animale. Dalle osservazioni isolate finora fatte non è possibile trarre delle conseguenze generali.

Che l'azione tossica dei bacteri prevalga su quella meccanica, lo confermano le setticemie nelle quali manifesti sono i fenomeni dell'avvelenamento. Va ricordato ancora, che anche i *saprofiti* sono causa, per i loro veleni, di effetti generali potenti sull'organismo.

Fra i fenomeni generali dovuti all'opera dei bacteri va menzionata la *febbre*, della quale terremo parola in altro capitolo.

Qui rammentiamo che i più noti fra i prodotti bacterici, le cosidette proteine del Buchner (nucleoproteidi), la tubercolina di Koch, la malleina, ecc. provocano di per sè quel complesso di fenomeni che si chiama febbre. Altro effetto generale determinato dai prodotti bacterici è la *leucocitosi*: aumento dei corpuscoli bianchi del sangue, e dei leucociti negli organi linfatici.

Questi fatti, tanto comuni a molte malattie microbiche, si sogliono spiegare con le proprietà chemiotattiche positive dei prodotti bacterici.

I bacteri, o meglio i loro veleni, esercitano spiccate influenze degenerative sulle cellule parenchimali di molti organi, ma in specie sugli epiteli del rene e del fegato: agiscono parimenti sul sistema nervoso centrale e periferico, ed anche esercitano una notevole influenza sulla innervazione vasale. Di questi studi si occuparono a preferenza Charrin e altri osservatori francesi.

D. — Fonti d'infezione. — Sulle vie di penetrazione dei microrganismi. e sull'origine dell'infezione naturale.

È noto ormai a tutti quanto diffusi sieno i microrganismi nel *mondo esterno*, nell'ambiente in cui viviamo: nell'aria, nel terreno, negli alimenti, e in specie nell'acqua, nelle vestimenta, nelle abitazioni, ecc.; ma essi si trovano inoltre nelle superfici interne ed esterne del corpo degli animali e dell'uomo. Molte specie microbiche vennero scoperte sulla pelle, nella cavità boccale, in quella nasale, e su altre mucose.

Salvo qualche rara specie, come il bacillo del colera e quello del carbonchio, la maggior parte dei microbi resistono facilmente all'azione del *succo gastrico*, e così essi passano, con i loro caratteri quasi intatti, nel ventricolo e anche nell'intestino tenue.

Anche negli altri tratti dell'*intestino* si trovano bacteri di diverse specie: alcuni di questi si possono considerare ospiti costanti del tubo digerente, poichè, essendo essi per lo più anerobi, trovano nell'intestino ottime condizioni di sviluppo. Fra i microrganismi, che vivono nel nostro corpo, si rinvengono spesso alcune tra le specie patogenetiche più conosciute; e queste poi si ritrovano nei tessuti interni unicamente quando, per opera loro, insorgano dei processi morbosi caratteristici.

Ma la *penetrazione dei bacteri* nell'interno dei tessuti non induce di necessaria conseguenza la malattia, poichè l'azione dei microbi può venir molto probabilmente paralizzata dalle proprietà bactericide delle cellule e di determinati liquidi dell'organismo.

Quindi dalla sola presenza dei microrganismi e persino dalla loro moltiplicazione alla superficie del corpo non ci è permesso di concludere sulla esistenza di un'*infezione*. L'evento di questa dipende dal concorso di più fattori: 1.° dalla natura dell'agente infettivo; 2.° dalla sensibilità congenita o acquisita, che presenta una specie animale o un individuo di fronte ad una determinata cagione morbigena; 3.° dalla disposizione locale dell'organismo; 4.° dalla via di penetrazione seguìta dal microrganismo nell'interno del corpo.

Le *vie di penetrazione* che i parassiti possono seguire per giungere nel corpo animale sono *molteplici*, e una gran parte di esse sono state riconosciute coll'esperimento sugli animali.

I microbi possono penetrare nei dotti escretori degli organi ghiandolari, che sboccano alla superficie della *pelle;* quando quest'ultima è lesa, il fenomeno avviene con maggior facilità (Garré, Schimmelbusch, Bockhard, Fehleisen).

Attraverso la superficie delle *mucose*, soltanto leggermente alterate, possono passare i microrganismi e i loro prodotti.

La superficie della congiuntiva lesa si presta ad accogliere qualunque microrganismo; mentre la mucosa nasale, forse per le proprietà bactericide del muco (Wurtz e Lermoyez), offre viva resistenza alla maggior parte dei bacteri. E così un'altra secrezione, la *saliva*, protegge la mucosa della bocca; ma le *tonsille*, per la loro struttura anatomica, sono invece facile e comodo ricettacolo ai microbi, i quali, in contatto cogli elementi linfatici e forse anche con gli elementi cellulari mobili, hanno facile accesso verso l'interno. E per questa ragione dalle tonsille hanno inizio molte malattie infettive.

Benchè l'*epitelio vibratile* con i suoi movimenti, e il *tessuto polmonare* medesimo oppongano una certa resistenza allo sviluppo dei germi infettivi, pure il materiale infettivo introdotto, con gli atti respiratori, negli alveoli polmonari, viene facilmente assorbito dalle correnti linfatiche dei polmoni e trasportato alle ghiandole linfatiche, e ciò anche senza precedenti gravi lesioni epiteliali negli alveoli (Arnold, Baumgarten). Si ammette inoltre che i microrganismi atti a moltiplicarsi nei tessuti possano passare dalla parete alveolare negli spazi linfatici, da dove poi penetrano nei capillari sanguigni (Buchner, Banti e altri).

Si è già detto più sopra che la *secrezione* normale dello *stomaco* non può attenuare che poche specie bacteriche; mentre alcune delle più diffuse, come il bacillo della tubercolosi, e le spore in genere, non ne risentono alcun danno, ma arrivano inalterate all'intestino, dove, coinvolte nei liquidi della digestione, trovano, sia per la ricchezza degli elementi linfatici mobili, sia per il numero rilevante di ghiandole linfatiche, più che altrove ottime condizioni allo sviluppo di un'infezione. Attraverso la mucosa intestinale, anche senza che vi sieno lesioni, possono passare certi microrganismi; a conferma di ciò stanno infatti le osservazioni del Bizzozero, del Manfredi e di altri che dimostrarono nel coniglio, già anni addietro, la presenza dei bacteri negli strati superiori della parete intestinale.

Facile via d'ingresso per i microrganismi è la mucosa dell'*uretra* lesa nella sua continuità, e il *canale genitale femminile*, specialmente durante la mestruazione e il puerperio.

Nelle *infezioni sperimentali di laboratorio* si scelgono varie vie di penetrazione dei microbi, cercando imitare il più possibile quello che avviene a questo proposito in natura. E perciò si introduce il materiale infettivo iniettandolo nelle *vene*, e la sua diffusione nell'organismo avviene allora con grande rapidità; oppure lo si introduce nella *cavità peritoneale*, e anche per questa via la diffusione si fa rapida per il riassorbimento operato dal sistema linfatico. O altrimenti l'infezione si pratica *sottocute*, oppure nella *profondità* dei *tessuti;* il materiale entra allora ben di rado direttamente nel sangue, bensì nei linfatici e specialmente nelle ghiandole linfatiche. È inutile ripetere che in queste infezioni sperimentali la durata e l'intensità dei fenomeni morbosi dipendono dal modo di diffondersi della causa morbigena.

A dimostrare quale importanza abbiano nei morbi infettivi le vie di penetrazione dei bacteri, accenneremo ad alcuni esempi: il tetano, l'edema maligno ed altri microrganismi anerobi riescono innocui se portati direttamente nei vasi sanguigni, mentre producono la infezione se introdotti sottocute o nei tessuti profondi.

Un materiale infettivo attenuato può riuscire di poco danno se introdotto

sottocute, poichè può venire assorbito e distrutto dalle ghiandole linfatiche; se esso entra direttamente nelle vene può produrre la morte per setticemia.

Nelle *infezioni naturali*, non è sempre possibile precisare la via di penetrazione dei germi patogeni. Tali forme, dette *criptogenetiche*, sono tutt'altro che rare: e, riguardo ad esse, due supposizioni sono state poste innanzi dagli studiosi: o il microrganismo penetra nell'interno del corpo senza determinare nel suo primo punto d'invasione alcuna affezione locale — come può avvenire per le tonsille o per le vie intestinali —; oppure da un antico focolaio d'infezione, apparentemente guarito, ma dove rimasero dei germi a vita latente, prende origine la nuova infezione: così spesso avviene nella tubercolosi, nella sifilide, nell'osteomielite.

Infine è necessario ricordare come una medesima via può essere comune nello stesso tempo a parecchi bacteri. Queste forme d'*infezione* vengono chiamate *miste*.

E. — Infezioni secondarie, doppie e miste. — Associazioni bacteriche.

In alcune malattie infettive, a causa ben conosciuta, si trovano, oltre l'agente caratteristico di quella data malattia, una o più specie di altri microrganismi parimenti patogenetici. Questi risiedono talvolta nel focolaio morboso primario, oppure si sono dispersi nell'organismo malato.

In tal caso si parla di una infezione secondaria o di una infezione mista.

L'*infezione secondaria* è quella che si presenta dopo o durante un'altra infezione, che in questi casi riceve il nome di *infezione primaria*, e può anche essere cagionata da un microrganismo incapace di per sè di provocare fatti morbosi.

Sono numerosi gli esempi, che dimostrano come le infezioni secondarie dipendano dalle primarie, e siano con esse strettamente collegate. Così si spiegano le frequenti infiammazioni purulente e le bronçopolmoniti, che avvengono durante il tifo addominale, dopo la scarlattina e la difterite; e le varie infezioni secondarie, che accompagnano la tubercolosi cronica. Le cause più frequenti di queste infezioni secondarie sono gli stafilococchi, gli streptococchi e i pneumococchi.

Che fra questi microrganismi e quelli della difterite, della tubercolosi, ecc., regni una correlazione lo dimostra il fatto che anche quelle che noi abbiamo ora qualificato quali infezioni primarie si presentano a loro volta quali infezioni secondarie; onde vediamo insorgere la difterite dopo la scarlattina, la tubercolosi dopo il morbillo, la scarlattina dopo suppurazioni, e via di seguito. In alcuni casi l'infezione secondaria è cagionata dalla presenza di microbi, che per la loro scarsa virulenza non potrebbero da per loro essere, anche ad onta della poca resistenza di un organismo già malato, causa di infezione: così si interpretano dei casi di edema maligno nel decorso del tifo addominale (Brieger, Ehrlich).

Le *infezioni secondarie* compaiono non solamente per il fatto che talvolta

altri microrganismi hanno la opportunità di penetrare nel corpo attraverso la via praticata da quelli della infezione primaria, ma altresì perchè le cellule, ed i tessuti di un organismo ormai infiacchito dalla malattia primitiva, non dispongono più dei loro mezzi di difesa, e sono quindi facilmente vinti anche da altri agenti infettanti.

Dalle infezioni secondarie alcuni (Leyden) distinguono nettamente le *infezioni doppie*, che dovrebbero aver origine da una successiva penetrazione di due microrganismi, che possono bene vivere insieme in un medesimo corpo: così si osserva talvolta l'erisipela, in persone vaccinate, nel periodo della florescenza, la gonorrea durante la tubercolosi, il tifo in un sifilitico, ecc. Ma questi fatti hanno bisogno di conferma sperimentale e di maggior discussione, e queste divisioni e sottodivisioni hanno troppo dell'artificiale.

La *infezione mista* pare che avvenga per lo sviluppo contemporaneo di più microbi in un solo individuo. Non è però esatto affermare che questi varii agenti patogenetici debbano entrare per la medesima porta d'ingresso nell'organismo, mentre è possibile che ciò avvenga anche per diverse vie; ovvero che si trovino o l'uno o l'altro, o tutti e due di già su qualche regione superficiale dell'organismo, e acquistino la loro virulenza per cause esteriori o interne, inerenti alle condizioni dell'ospite. In ogni modo, per lo sviluppo di una infezione mista è necessario l'influsso reciproco fra i varii microrganismi: una *simbiosi*.

Le nozioni che abbiamo su ciò sono per lo più dedotte dagli sperimenti sugli animali e si basano su ipotesi, più che su fatti: e si deve notare che alcune forme qualificate per infezioni miste spontanee si confondono colle secondarie.

Le *infezioni miste sperimentali* si ottengono facilmente mediante l'inoculazione di più varietà di microrganismi: così si può, per esempio, produrre sperimentalmente un focolaio di suppurazione, iniettando diversi cocchi piogeni, come lo stafilococco bianco, l'aureo e il citreo. Anche nelle *infezioni naturali* si trovano associate queste varietà di cocchi.

Nelle suppurazioni del tubo digerente, oltre i cocchi piogeni si trova il *bacterium coli commune*, un ospite quasi costante dell'intestino umano. E i cocchi piogeni li troviamo associati ad altri microrganismi specifici, fin dal principio della malattia, nel carbonchio, nell'actinomicosi e nella difterite. E così il tetano, l'edema maligno, il carbonchio sintomatico non sono mai infezioni pure, sì bene miste con altri bacteri.

Secondo qualche osservatore (Buchner, Metschnikoff, Fermi e Salto) anche il colera sarebbe causato dalla concorrenza del vibrione colerigeno con altri bacteri intestinali, simili al *bacterium coli* o col *bacterium coli* stesso.

Dalle ricerche sperimentali sulle infezioni miste risulta, che in codeste *as-*

sociazioni bacteriche le varie specie si comportano in modo ben differente le une rispetto alle altre: così, ad esempio, tutti i microrganismi anerobi riescono dannosi solamente quando vengano associati ad altri microbi; la infezione difterica e la carbonchiosa hanno un diverso decorso a seconda della associazione bacterica che si stabilisce con queste forme infettive. Anche l'antagonismo che esiste fra le diverse specie microbiche può influire sul decorso di una infezione sperimentale; e questo venne illustrato da numerose ricerche compiute con differenti microbi e con i loro prodotti.

Sugli effetti di queste associazioni bacteriche si hanno i più disparati e i più confusi resultati: tali sono quelli ottenuti colle prove *in vitro*, nelle colture o sugli animali viventi. Dalle influenze reciproche che si stabiliscono fra i vari bacteri, o fra i prodotti bacterici e i microrganismi viventi, si trasse argomento per introdurre nella pratica la bacterioterapia (Cantani) e le vaccinazioni preventive con prodotti bacterici.

CAPITOLO XXI.

I metodi d'infezione sperimentale nello studio dell'eziologia delle malattie.

Abbiamo detto ripetutamente che i metodi per le ricerche bacteriologiche rappresentano una tecnica a sè, della quale trattano pubblicazioni speciali; e non è qui che essi possono trovare posto.

È opportuno però accennare quale sia il *compito dell'esperimento* nella dimostrazione dei rapporti causali fra microrganismi e processi morbosi.

Il fine generale di codeste ricerche è molteplice.

Prima di tutto esso è di stabilire se in una malattia si trovino dei microrganismi. Questo impariamo a conoscere per mezzo della osservazione microscopica e della coltivazione; e nel caso che si trovino dei parassiti, si può così subito stabilire quali sono i loro caratteri di forma, quale sia il loro numero, se si mantengono costanti nel decorso della malattia, e quale sia la loro sede particolare.

Accertata la presenza dei microbi, si cerca di ottenerli in coltura pura, isolati da altre forme bacteriche.

È necessario inoltre investigare, se il microbo trovato non si rinviene anche in altro materiale non appartenente alla forma morbosa presa in esame.

Ottenuta la *coltura pura*, si procede alla constatazione di un altro fatto importante: se con quella coltura medesima è possibile provocare negli animali, sensibili di natura a quella data forma morbosa, l'identica malattia.

Risoluti questi problemi, ne restano ancora molti altri da risolvere; i quali riguardano la biologia generale del relativo microbio, e il suo modo di contenersi rispetto agli animali, ai tessuti, ecc.

Ma a noi interessa soprattutto il *metodo d'infezione sperimentale*.

È un principio generale che, per verificare se un organismo è capace di provocare una data infezione, è necessario, oltre che d'averlo in coltura pura, di esperimentarlo a questo scopo, su un animale suscettibile per sua natura. In questi casi il sangue o i tessuti dell'animale sperimentalmente infetto contengono, a lor volta, il microbio in coltura pura.

Questo metodo sperimentale non è sempre applicabile, quando si tratti di malattie, che colpiscono esclusivamente l'uomo.

Con la *infezione sperimentale* così provocata, si può stabilire il nesso causale esistente fra parassita e malattia; e si può concludere, generalmente senza errore, che, come la malattia sperimentale, anche la malattia naturale sia provocata dalla medesima causa.

Ma non conviene limitare l'esperimento soltanto alle specie animali notoriamente sensibili; è bensì necessario provare anche altre, ed osservare come si comporta in ciascuna il microbio e l'organismo da esso invaso.

In tutte queste ricerche bisogna badare se il microrganismo si diffonda nel corpo animale, quali parti del corpo prevalentemente assalga, se determini i medesimi disturbi funzionali e anatomici nella infezione sperimentale che nella malattia spontanea.

Nel determinare la infezione sperimentale importa seguire quel metodo d' inoculazione del materiale microbico, che più si avvicini, secondo le nostre supposizioni, al modo con cui avviene la *infezione naturale*. Gli elementi, che a quelle supposizioni servono di base ragionevole, noi li abbiamo dall'osservazione clinica, anatomo-patologica ed epidemiologica; cotali osservazioni hanno, per l'eziologia dei morbi infettivi, un valore non di molto inferiore all'esperimento sull'animale.

Di molti microrganismi che sono certamente causa di malattie non siamo finora giunti ad ottenere colture: tali, ad esempio, lo spirillo della febbre ricorrente, e l'ameba della malaria; eppure noi possiamo affermare, in base all'osservazione clinica e microscopica, anatomica o sperimentale, che questi parassiti del sangue sono la *causa unica* di queste malattie.

Gli sperimenti in questi casi vennero fatti da uomo a uomo, inoculando a uomini sani del sangue contenente lo spirillo della febbre ricorrente, o l'ameba malarica o dei *virus* vivi di altra natura; chè spesso unicamente l'*esperimento sull'uomo* può stabilire l'eziologia di un morbo infettivo.

Ma gli sperimenti sull'uomo non sempre sono facili o possibili per molteplici ragioni, e perciò, quando si tratta di malattie proprie dell'uomo, conviene sperimentare su animali a lui più affini, le scimmie per esempio. Bisogna però guardarsi dal commettere il grossolano errore di riferire senz'altro all'uomo quei risultati, che si possono ottenere da tali esperimenti, anche perchè vi sono certe malattie assolutamente proprie della razza umana, e verso le quali anche gli animali filogeneticamente più prossimi all'uomo sono poco sensibili.

È utile ripetere che la *via di penetrazione* di un microrganismo e il *numero dei germi* attivi sono elementi ben importanti per stabilire il carattere della infezione provocata. Non sempre si inoculano negli animali i microrganismi, alle volte si adoperano i loro *prodotti di ricambio materiale*, i quali sono talvolta capaci di determinare da soli l'intero quadro morboso.

In generale i *metodi d'infezione classici* più comuni sono i seguenti: per inalazione; con l'alimentazione; per inoculazione cutanea o sottocutanea

o intramuscolare; per iniezione del materiale direttamente nel circolo sanguigno o nella cavità peritoneale o nella camera anteriore dell'occhio o nella cavità del cranio.

Gli sperimenti d'*inalazione* s'intraprendono facendo respirare agli animali microrganismi sospesi nell'aria per opera di apparecchi vaporizzatori speciali (*spray*), oppure facendo respirare pulviscolo atmosferico inquinato artificialmente con microparassiti o con le loro spore.

Cogli alimenti i microrganismi s'introducono nel tubo digerente a mucosa intatta oppure previamente lesa, a reazione gastrica normale o mutata ad arte, essendo il movimento peristaltico normale o paralizzato mercè medicamenti. Spesso s'introducono nello stomaco o nel duodeno direttamente, mediante una sonda.

L'infezione cutanea per lesione superficiale della pelle è la più comune. Si scelgono a ciò varie regioni del corpo: in certi casi anche l'orecchio, e talvolta la superficie corneale. Nella cute e nei muscoli si porta il materiale in vario modo, più spesso con delle siringhe speciali: in altri casi si introducono i bacteri per iniezione sottocutanea. In tutte queste operazioni, come nelle altre, è utile avvertire che occorre la scrupolosa osservanza delle regole antisettiche, a fine di impedire l'accesso ad altri microrganismi che non siano quelli con i quali si vuol sperimentare.

CAPITOLO XXII.

Sui modi di propagazione dei morbi infettivi.

Abbiamo più volte avuto occasione di ricordare quanto largamente siano *diffusi i microrganismi* nel mondo, e più volte abbiamo accennato agli ambienti nei quali essi facilmente si ritrovano.

Dalla *propagazione* di quei microrganismi che hanno proprietà patogenetiche, o che sono suscettibili di acquistarle, dipende appunto la diffusione dei morbi infettivi. Dobbiamo ora vedere quali siano le cause che, producendo la diffusione di tali microrganismi, attualmente o potenzialmente patogeni, indirettamente producono la propagazione dei morbi infettivi.

Anzitutto ci conviene notare come la facilità di diffusione sia maggiore per quelle malattie le quali, come la tubercolosi, il carbonchio, la morva, la peste bubbonica, sono comuni all'uomo ed agli animali, che non per quelle che attaccano soltanto gli animali e risparmiano l'uomo, come il carbonchio sintomatico, il colera dei polli ed altre, o attaccano l'uomo, ma non gli animali, come le malattie esantematiche, il colera, il tifo, la sifilide, ecc.

I fattori che partecipano alla diffusione dei microrganismi sono svariatissimi: le correnti aeree, le acque, le condizioni meteorologiche, ecc.; ma quello che a noi più particolarmente importa studiare è il *contagio*.

Noi sappiamo che i *microrganismi* vengono *eliminati* dall'individuo ma-

lato, insieme con i vari prodotti di secrezione e di escrezione, e che il riversarsi di tali prodotti, contenenti i microrganismi ancor virulenti, nel mondo esterno, rende possibile una *consecutiva infezione* di individui della stessa specie o di specie diversa. Si capisce subito che tale possibilità è tanto maggiore, quanto maggiore è il numero dei microrganismi contenuti nel materiale infetto. Così la tubercolosi trova pur troppo grande diffusione per gli sputi dei tubercolosi, sputi che contengono in grande quantità i microrganismi specifici di questa malattia: il colera si diffonde, possiamo dire quasi esclusivamente, per il contagio, determinato dal riversarsi nel mondo esterno delle scariche diarroiche, contenenti i bacilli virgola allo stato di cultura pura, numerosissimi. E quello che abbiamo detto, a mo' d'esempio, per queste due malattie si può, senza tema di errore, ripetere per la maggior parte delle malattie infettive.

Ma oltre che dalla quantità più o meno grande dei microrganismi contenuti nei materiali infetti, la diffusione dei morbi infettivi dipende anche dalla maggiore o minore resistenza che i microrganismi stessi presentano fuori dell'organismo, e dalla possibilità che essi hanno o no di svilupparsi nel mondo esterno.

In riguardo a questa possibilità i microbi sono stati distinti in *endogeni* ed *exogeni:* si chiamano *endogeni,* ad esempio, quelli della tubercolosi, della lebbra, della pneumonite crupale, della difterite, della morva, in quanto per essi non è ammesso uno sviluppo al di fuori dell'organismo, ma solo una conservazione più o meno lunga e perfetta della loro vitalità: ricevettero la denominazione di *exogeni* al contrario tutti quelli che, oltre a mantenere la loro vitalità, possono molto probabilmente anche moltiplicarsi nel mondo esterno, e fra essi citiamo: i piogeni, quelli del carbonchio, del tifo, del colera, del mal rosso dei suini, del colera dei polli e molti anerobi.

Fino ad ora però noi ci siamo riferiti a microrganismi che possedevano tutto il loro potere patogenetico, tutta la loro virulenza; ora noi sappiamo come molte volte i microrganismi o non sono affatto virulenti, o lo sono solo mediocremente, ed in tale caso essi possono essere ospitati dall'organismo senza che questo ne risenta alcun danno. Dal riacquistare che essi fanno di tale proprietà patogenetica — cosa che avviene in certe speciali condizioni — dipende, in molti casi, l'origine e la diffusione dei morbi infettivi.

È noto, come nel puerperio spesso si presentano infezioni senza che appaia la possibilità di una importazione di microrganismi dall'esterno: ebbene, in tal caso, si tratta appunto di microbi che erano già per l'innanzi ospiti innocui dell'organismo, e che per la diminuita resistenza offerta dall'organismo stesso, e per le lesioni di continuità prodottesi per il parto, nella mucosa dell'apparato genitale, hanno riacquistato la loro virulenza, e sono divenuti patogeni.

Sulla superficie cutanea, sulle mucose che rivestono la cavità nasale, orale e faringea, sulla congiuntiva, sulle tonsille di persone che pur si mantengono sane, albergano sovente gli stafilococchi e gli streptococchi: una causa occasionale qualsiasi può determinare l'insorgere delle loro proprietà morbigene, e allora si sviluppano malattie in questi stessi tessuti. Il pneumococco della pneumonite è ospite non raro nella bocca di persone sane, ma può, per condizioni che dispongono l'organismo verso questa malattia, diventare patogeno. E lo stesso pare che avvenga per il bacillo della difterite, forme attenuate del quale sembra si ritrovino abbastanza frequentemente nella mucosa boccale di bambini sani.

Il tratto intestinale stesso contiene, in condizioni fisiologiche, una quantità rilevante di microrganismi potenzialmente patogenetici, e fra questi, quasi costantemente, il bacillo *coli comune;* ora in speciali condizioni essi possono passare, come i saprofiti, attraverso l'epitelio della mucosa. Che ciò possa avvenire lo dimostrano le ricerche del Bizzozero, quelle del Manfredi e di altri; specialmente interessanti sono gli esperimenti del primo che dimostrò come nel coniglio, in certe regioni dell'intestino (processo vermicolare e *sacculus rotundus*), avviene un passaggio di microrganismi, che si internano nei follicoli linfatici. Sembra anche, almeno a quanto appare da ricerche sperimentali del Posner e del Lewin, che, nella stasi del contenuto intestinale susseguente ad occlusione, i microrganismi possano passare attraverso la mucosa intestinale, e ritrovarsi nel sangue. Così l'occlusione intestinale, come anche quella dei dutti biliari, può per i disturbi circolatori locali e per la conseguente diminuita forza di resistenza delle cellule, rendere patogenetici microrganismi fino allora innocui.

Del resto si può affermare che la stasi di qualunque escreto o secreto costituisce per l'organismo un momento predisponente alle infezioni.

Molte altre volte vediamo agire quale momento predisponente certe minime lesioni di continuità od alterazioni strutturali degli elementi costituenti un dato tessuto. Ciò avviene talvolta, in specie riguardo al tubo intestinale, per azione di sostanze tossiche; ed è appunto a questo che debbonsi attribuire la maggior parte dei disturbi intestinali che con tanta frequenza si verificano nei bambini e negli adulti. Ed il fatto che, in un dato individuo un microrganismo riacquisti le sue proprietà patogenetiche, rappresenta un pericolo anche per altri individui in quanto che allora si stabilisce la possibilità di un contagio.

In alcuni casi poi i microrganismi, *exogeni* s'intende, pare che possano trovare nel mondo esterno condizioni favorevoli al loro sviluppo e alla loro moltiplicazione, e quivi acquistare virulenza, e, penetrando nell'organismo, essere per esso causa di malattia.

Appunti bibliografici.

I più importanti ricordi bibliografici sui microbi patogeni saranno dati nella parte speciale.

Ricordiamo alcune pubblicazioni, che si possono consultare con molta utilità, per le quistioni d'indole generale intorno ai bacteri patogeni:

KOCH, *Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten*, 1888. — *Ueber bakteriologische Forschung*, 1890.

BAUMGARTEN, *Lehrbuch der Pathol. Mykologie*, 1890-91.

HUEPPE, *Ueber die Ursachen der Gährungen und Infektionskrankheiten und deren Beziehungen zur Energetik*, 1893. — *Naturheilkunde und Schulmedicin*, 1895.

METSCHNIKOFF, *Leçons sur la Pathologie comparée de l'Inflammation*, 1892.

BUCHNER, *Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten*, von Penzoldt und Stintzig, 1895.

GÄRTNER, *Ibidem*.

BEHRING, *Infektion und Disinfektion*, 1894.

BAUMGARTEN, *Arbeiten auf dem Gebiete der pathol. Anatomie und Bakteriologie etc.*, Tubingen, 1896-1900.

FRAENKEL, *Trattato di bacteriologia*, Torino, Rosenberg e Sellier.

RATTONE, *I microrganismi*, ibidem.

BORDONI-UFFREDUZZI, *I microparassiti*, Milano 1894.

MACÉ, *Traité de Bakteriologie*, Paris 1891.

ABBA, *Manuale di microscopia e bacteriologia applicata all'igiene*, Torino, Clausen, 1896.

BERGER, *Die Infektionskrankheiten*, Braunschweig 1896.

COURMONT, *Précis de bacteriologie*, 1897.

SIMONCINI, *Annali d'igiene sperimentale*, Roma 1897.

FLÜGGE, *Die Mikrorganismen etc.*, Leipzig 1896.

KOCHER und TAVEL, *Vorlesungen über chirurg. Infektionskrankheiten*, Bern 1896.

NOCARD et LECLANICHE, *Le maladie microbiennes des animaux*, Paris 1898.

WEICHSELBAUM, *Parassitologie*, 1898.

GAMALEÏA, *Elemente der allg. Bakteriologie*, 1900.

GÜNTHER, *Avviamento allo studio della Bacteriologia*, trad. ital. del dott. Marino, Torino, 1900 (in corso di pubblicazione).

BAUMGARTEN e TANGL, *Jahresberichte f. pathogene Mikrorg.*, 1886-1898.

Vegga**n**si inoltre gli appunti bibliografici a pag. 108 e 109.

CAPITOLO XXIII.

Sulla predisposizione alle malattie infettive.

I fatti finora ricordati servono a dimostrare che la presenza oppure la penetrazione dei microrganismi, anche se patogeni, nel corpo umano od animale non porta necessariamente una malattia infettiva, poichè a determinare quest'ultima occorre, oltre il microbio provvisto di proprietà patogenetiche, un altro fattore non meno importante: la *predisposizione*.

Per *predisposizione* s'intende quindi la capacità, che un organismo possiede od acquista, di ammalare di una determinata malattia infettiva.

Molte delle condizioni atte a determinare la predisposizione vennero sta-

bilite dalla patologia sperimentale; altre vennero definite con l'aiuto efficace di dati anatomici, clinici e statistici.

Un primo fatto da mettersi in evidenza è questo: sembra che gli *animali a sangue caldo* sieno di natura soggetti a molti morbi verso i quali sono immuni o quasi quelli a *sangue freddo*. Per il carbonchio ciò è dimostrato senza dubbio.

Le diverse classi di *vertebrati* presentano diversi gradi di disposizione ad ammalare di certe affezioni infettive, quando i rispettivi germi vengono *inoculati ad arte*, mentre non si dimostrano refrattarie alla *infezione naturale*. Così, ad esempio, vediamo le cavie ed i topolini costantemente soggiacere alla inoculazione di colture virulente di carbonchio, mentre in natura non è stato possibile constatare la esistenza di una predisposizione assoluta.

La *predisposizione* non è uguale e costante in tutti gli individui della stessa specie, o in uno stesso individuo in qualsiasi tempo, poichè mutabili sono le alterazioni del ricambio materiale delle cellule che compongono i nostri tessuti, mutabile la struttura fisica dei tessuti stessi, e variabili sono pure tanti altri fattori del nostro organismo. Così vediamo spesso un individuo poco sensibile per natura verso una determinata infezione, divenire poi sensibilissimo; inoltre sappiamo che i fanciulli sono, più degli adulti, sottoposti alle malattie esantematiche, e che questi morbi infettivi, come pure la difterite, il colera, il morbillo e la scarlattina, sono rari nei lattanti. Tuttavia si deve notare che ancora non sappiamo se questo dipenda da una minore disposizione oppure da una minore possibilità d'infezione in quest'età per il modo di invasione del *virus*. In appoggio di quest'ultima ipotesi sta l'osservazione che la difterite, che si trasmette per contatti impuri dalla bocca, è rara nei lattanti, mentre è più frequente la pertosse, che si propaga molto probabilmente coll'aria. Anche gli animali giovani soccombono più facilmente degli adulti alla difterite, al carbonchio, all'osteomielite acuta, ecc.

Sempre più si fa strada l'opinione, dal Baumgarten avversata, che i microbi attecchiscano soltanto in quei terreni nutritivi naturali del corpo, dove esista una predisposizione ad ammalare.

I *fattori predisponenti*, che modificano un organismo in modo da renderlo recettivo a quegli agenti morbigeni, ai quali, in condizioni fisiologiche, sarebbe refrattario o poco sensibile, sono svariatissimi.

La fame è certamente uno di tali fattori e dei principali. Oltre le esperienze del Canalis e del Morpurgo sui colombi ed altri animali che, pur essendo di natura poco sensibili al carbonchio, ne ammalarono se tenuti a digiuno, si hanno su questo rapporto le osservazioni fatte di recente in India, dove il flagello della fame fu causa che maggiormente infierissero la peste, il colera, il vaiuolo ed altri morbi infettivi.

Anche la *fatica fisica* vale come uno di tali fattori predisponenti, poichè per essa diminuisce ogni specie di resistenza. La *privazione dell'acqua* e le *discrasie del sangue* hanno identico effetto.

Il *raffreddamento* ha pure una considerevole importanza nella etiologia delle malattie infettive: le basse temperature predispongono i polli alla infezione carbonchiosa (Pasteur, Wagner), i conigli alla polmonite. Gli innalzamenti della temperatura rendono suscettibili alcuni animali (topi, cavie) alla tubercolosi dei polli (Fermi e Salsano). È da notarsi però che da queste osservazioni sugli animali da esperimento non conviene trarre delle conclusioni assolute per l'uomo: nel quale, ad esempio, non è stato ancora dimostrato, che il raffreddamento eserciti un influsso predisponente verso la polmonite, come vogliono alcuni clinici.

Le *depressioni psichiche prolungate*, in cui si alterano le condizioni di ricambio del sistema nervoso, rappresentano un importante momento di predisposizione acquisita per le infezioni.

Alcuni *gas* velenosi determinano una diminuzione della resistenza dell'organismo, naturalmente immune per alcune infezioni, altre volte sono causa di un più rapido decorso di queste (Di Mattei).

I *veleni* del sistema nervoso, come l'alcool, il curaro, il cloralio, il cloroformio, l'etere, diminuiscono la forza di resistenza dell'organismo.

Le energie di resistenza di alcuni singoli tessuti diminuiscono a causa dei disturbi circolatori prodotti da *lesioni d'innervazione:* così almeno si verificò anche sperimentalmente colle lesioni nella innervazione renale (Trambusti), del nervo sciatico (Charin, Ruffer), del vago (Lustig).

La *diminuita attività cellulare* di alcuni organi, quali il cuore, il fegato, il rene, la milza, le ghiandole linfatiche, il midollo osseo, la tiroide e le capsule surrenali, può essere sicuramente una causa predisponente di molte infezioni e intossicazioni microbiche.

E un'altra è la *deficienza di organi importanti*, che funzionano come modificatori o regolatori del ricambio materiale o della composizione del sangue; vediamo infatti che negli animali la estirpazione del pancreas, delle ghiandole salivali, della milza, della tiroide, diminuiscono temporaneamente il potere di resistenza dell'organismo.

Le *alterazioni del ricambio materiale* sono momenti importantissimi per l'aumento della predisposizione.

Nelle donne gravide le malattie contagiose sono più frequenti che fra le donne in stato normale, e ciò fu specialmente posto in evidenza durante alcune epidemie coleriche (Lustig, Rossbach). Il diabete rende disposto l'organismo all'infezione tubercolare, alle suppurazioni, ecc.; nel diabete sperimentale da florizina o da estirpazione del pancreas il fatto è ancor più evidente (Leo), poichè lo zucchero che circola col sangue è certamente un buon elemento di nutrizione per i bacteri.

Le *malattie generali* hanno una importanza non secondaria sulla predisposizione. Il Lubarsch dimostrò che le anemie rendono l'individuo sensibile verso quelle malattie (carbonchio, colera dei polli) che provocano da per sè una diminuzione dei corpuscoli rossi del sangue; e pare che i corpuscoli rossi distrutti siano ottimo materiale di nutrizione pei bacteri (Buchner, Lubarsch). Gli anemici, come è noto, vanno più che altri soggetti a suppurazioni, le quali ben di frequente si diffondono in tutto l'organismo. Il

Gottstein poi è d'opinione, che anche la distruzione dei corpuscoli rossi sia un ottimo fattore per la formazione di setticemie secondarie, e crede che anche nell'uomo queste siano sempre precedute da una distruzione degli eritrociti. Il Mya e il Sanarelli, dopo aver distrutto coll'acetilfenilidrazina molti corpuscoli rossi nei topi e nei colombi, s'avvidero ch'essi più facilmente soccombevano al carbonchio; e con tale procedimento si può influire anche sulla infezione pneumonica.

Similmente, se diminuisce l'alcalinità del sangue, aumenta la disposizione verso alcune infezioni. Inoltre il Grawitz e il De Barry affermano che i cocchi piogeni possano determinare una suppurazione, solo quando sia lesa la funzione di riassorbimento dei tessuti, o vi sia una lesione chimica, la quale faciliti la loro prolificazione. Dai loro esperimenti risulterebbe infatti, che il tessuto dei cani e dei conigli riassorbe tali microbi fin tanto ch'esso si mantiene normale; quando venga intaccato dai prodotti tossici dei piogeni, o da altre sostanze (olio di croton, ammoniaca), allora appare la suppurazione. Analogamente avverrebbe per l'uomo, che, più di questi animali, è sensibile ai piogeni.

Andremmo troppo in lungo volendo annoverare altri momenti predisponenti, i quali già da questa breve esposizione appaiono numerosi e molteplici.

Ma se riesce facile il compito di determinare le cause per le quali sorge la predisposizione, non è altrettanto facile stabilire il suo meccanismo. In ogni modo ne parleremo più avanti, chè la cosa riescirà più semplice, quando si terrà menzione delle proprietà bactericide del sangue e dei tessuti e delle varie dottrine sull'immunità.

Appunti bibliografici.

Intorno alla predisposizione per le malattie infettive trovansi numerosi dati nelle opere citate a pag. 108 e 109. Veggasi inoltre:

CANALIS e MORPURGO, *Intorno all'influenza del digiuno sulla disposizione nelle malattie infettive*, Roma, 1890.

CHARRIN o ROGER, *La fatigue et les maladies microbiennes. La semaine médicale*, 1890.

GAERTNER, *Ziegler's Beiträge*, Vol. IX.

GOTTSTEIN, *Therap. Monatshefte*, 1893.

LUBARSCH, *Ergebnisse der allg. Aethiologie*, 1896.

PERNICE e ALESSI, *Sulla disposizione alle malattie infettive negli animali privati d'acqua. La Riforma medica*, 1891.

GUFFRÈ e POLLACI, *II Congresso medico*, Roma, 1895.

LUNGHINI, *Policlinico*, n. 12, 1895.

POSNER, *Berliner Klinik*, H. 85, 1895.

TRAMBUSTI e COMBA, *Influenza delle alterazioni del sistema nervoso sulle localizzazioni, e sul decorso dei processi infettivi. Lo Sperimentale*, 1895.

BERNABEI, *Le cause predisponenti alle localizzazioni bacteriche nel cervello. Annali d'igiene sperim.*, Roma, 1896.

BILLINGER, *Winterschlaf u. Infektion. Wiener Klin. Rundschau*, n. 45, 1896.

DI MATTEI, *Sulla predisposizione alle malattie infettive per inalazione dei gas e vapori nocevoli più comuni nelle diverse industrie. Annali d'igiene sperim.*, vol. 6, 1896.

FERRANINI, *Contributo sperimentale allo studio delle microbiemie. Riforma medica*, 1896.

LANGLOIS et CHARRIN, *Du rôle des capsules surrénales, etc. Bullet. de la Société de Biologie*, 1896.

LODE, *Arch. f. Hygiene*, vol. 28, 1897 (lavoro importante intorno all'influsso che esercitano le temperature sulla disposizione).

TEISSIER et GUINARD, *Influence de la diète et de l'inanition sur les effets de certaines toxines, etc. Compte rendu de Scienc.*, 1897.

WASSERMANN, *Charité Annalen*, 1897.

WEICHSELBAUM, *Parasitologie*, Jena 1898.

BUCHNER, *Münchner Med. Woch.* 1899.

EMMERICH, *ibidem*, 1899.

DUNGERN, *ibidem*, 1900.

Molte pubblicazioni su questo argomento, saranno ricordate nei successivi capitoli (Immunità).

CAPITOLO XXIV.

Sull'immunità per le malattie da infezione.

Considerazioni generali sull'immunità. — Energie di difesa di cui dispone l'organismo contro gli agenti infettivi. — Metodi atti a conferire l'immunità artificiale: vaccinazione preventiva, isopatica o specifica; vaccinazione con i prodotti di ricambio dei bacteri propri di una determinata malattia; vaccinazioni con i nucleoproteidi bacterici; pratiche vaccinali atte ad aumentare temporaneamente la resistenza naturale alle infezioni; vaccinazioni preventive con sieri di sangue specifici.

CONSIDERAZIONI GENERALI SULL'IMMUNITÀ.

Negli antecedenti capitoli furono esposte le principali nozioni sulle proprietà biologiche e patogenetiche dei bacteri, quali si manifestano sia nel corpo vivo, sia negli ambienti nutritivi artificiali. Ora procediamo allo studio delle proprietà delle cellule dell'organismo animale, quali si manifestano nelle varie infezioni, o quando semplicemente le minacci la presenza dei germi infettanti.

Le questioni che ci si presentano su tal rapporto sono molto complesse, poichè l'organismo animale stesso è formato da cellule di vario tipo, le quali hanno differenti funzioni, sebbene stiano tra loro in rapporti di reciproca dipendenza e di solidarietà.

Tuttavia, mercè la *patologia sperimentale*, si sono scoperti in questi ultimi tempi molti fatti di grande importanza pratica e teorica, i quali hanno portato un po' di luce su quel fenomeno vitale delle cellule, che è conosciuto sotto il nome di *immunità*.

Questa condizione — propria a tutti gli esseri organizzati, piante e animali — di essere o di divenire insensibili all'azione di alcuni generatori di malattie — può essere *congenita* (*stato refrattario*: Buchner) od *acquisita*.

Le prime osservazioni sullo stato d'immunità datano da tempi remotissimi.

È un fatto ben noto, confortato da numerosi esempi, che al ripresentarsi

di talune epidemie, quali il vaiuolo, la scarlattina, ed altre affezioni esantematiche, rimangono quasi sicuramente illese quelle persone, le quali per l'addietro superarono queste malattie. Ed è altrettanto noto, che in tempi di epidemie o di endemie molti sono gli individui che ne rimangono illesi, benchè abbiano continui rapporti di contatto con ammalati o con oggetti infetti, che da questi provengono.

In talune malattie infettive croniche la reinfezione viene di rado: non così in altre, dovute ai microbi piogeni od al gonococco od al pneumococco.

Il *fenomeno dell'immunità* fu in tutti i secoli oggetto di studio per parte di molti medici, ma a preferenza al principio del nostro secolo, quando sorsero le vaccinazioni jenneriane, e allo scoppiare della prima e terribile epidemia di colera, che funestò l'Europa, incominciarono su questo argomento ricerche accurate e feconde.

Nelle vaccinazioni antivaiuolose, dallo studio dell'immunità congenita o acquisita naturalmente, si passò a quello dell'immunità acquisita artificialmente, e si stabilirono i primi fatti sulla immunizzazione inoculando a individui sani i prodotti morbosi attenuati, determinando cioè una forma attenuata della malattia.

Jenner così operò, innestando il vaccino contro il vaiuolo umano: e più tardi Pasteur diede una soluzione più generale a questa questione, dimostrando la importanza delle vaccinazioni con i bacteri attenuati nella loro virulenza, quale mezzo atto a rendere immuni gli animali per le forme gravi di determinate malattie infettive.

Si vide così che la immunità acquisita verso talune malattie perdura tutta la vita in alcune specie animali, mentre in altre è temporanea. Si osservò inoltre che a certi germi l'uomo non resiste, mentre resistono gli animali domestici; che le varie specie animali rispondono in modo diverso, e anche opposto, all'azione degli agenti infettivi: e sorse allora la *dottrina della immunità specifica.*

I primi *studi sistematici* vennero intrapresi dal Nägeli e dal Buchner, i quali posero il fenomeno della immunità in rapporto colla guarigione spontanea delle malattie da infezione; ma è certo la scoperta del Pasteur quella che segna il punto di partenza di tutte le moderne ricerche.

Dopo che egli ebbe dimostrato che i bacteri del colera dei polli, indeboliti nella loro virulenza e inoculati negli animali sani, sono un vaccino efficace e sicuro per preservare da quella malattia gli animali trattati, si trovarono vaccini preventivi anche contro il carbonchio, contro il mal rosso dei suini, contro la rabbia, ecc.

Si andò poi più oltre: si pensò alla curabilità delle malattie infettive mediante il medesimo meccanismo e le medesime sostanze, che hanno una funzione nella guarigione naturale delle malattie stesse, cioè mediante il siero

di sangue e i succhi dei tessuti degli animali guariti. Questo è il principio fondamentale della sieroterapia, che già tanti inestimabili frutti ha portato nella terapia delle malattie infettive.

Prima di esporre le teorie moderne sul fenomeno della immunità, sarà utile, per il miglior intendimento di esse, dire alcuna cosa delle energie di difesa naturali, di cui dispone l'organismo umano contro gli agenti infettivi, e inoltre dei metodi atti a conferire la immunità artificiale con le pratiche vaccinali preventive.

I. — *Energie di difesa di cui dispone l'organismo contro gli agenti infettivi.*

Tali *mezzi di difesa* contro gli agenti infettivi sono invero piuttosto numerosi, benchè di fronte alla immunità che si svolge nei tessuti del corpo ed è ad essi inerente passino per importanza ed efficacia in secondo luogo.

Si è detto che molti bacteri, anche patogeni, si trovano spesso ospiti innocui delle mucose di vari organismi, e che queste, allorchè sono intatte, non lasciano generalmente passare i microbi: tal che i bacteri si arrestano inoffensivi nel prodotto di secrezione delle mucose stesse, che è il *muco.*

L'*epitelio vibratile* con i suoi movimenti attivi impedisce che, nelle vie respiratorie, i bacteri abbiano un lungo contatto con le cellule.

Anche le *cellule ameboidi,* che si trovano negli strati superficiali delle mucose, hanno una funzione importante, potendo esse asportare gli elementi solidi, che vengono in contatto con le mucose stesse. Però questa funzione dei leucociti può riuscire pericolosa, poichè spesso, con tale veicolo, i bacteri vengono trasportati nella profondità dei tessuti, dove talvolta, specialmente negli organi linfatici (tonsille, follicoli della faringe, follicoli dell'intestino, che sono ricchi di cellule ameboidi), possono trovare condizioni favorevoli al loro sviluppo e così si può determinare una infezione.

L'*azione della saliva* sui bacteri è quasi insignificante, e molti microrganismi, come il bacillo della difterite, le resistono. Il *muco* ha invece da per sè un'azione bactericida, e si crede che i cocchi piogeni e il vibrione del colera possano resistere per poco tempo alla sua azione.

Il *succo gastrico* mercè il suo contenuto d'acido cloridrico può paralizzare l'energia patogenetica del pneumococco, e lo sviluppo del vibrione colerigeno; mentre la mucosa dell'*intestino,* con le sue *secrezioni,* offre in genere meno difficoltà di sviluppo ai microrganismi.

Anche nelle *vie respiratorie* i bacteri vengono talvolta uccisi per il contatto con il muco, ma le difese naturali dei polmoni sono meno efficaci, poichè è noto come le sostanze polverizzate sospese nell'aria abbiano facile accesso negli alveoli, da dove facilmente passano nei linfatici, fatto che facilmente si ripete anche per i microbi, benchè questi non sempre trovino colà condizioni per la loro attività.

Anche le *secrezioni acide* negli organi genitali della donna (acido lattico), la *bile* ed altre secrezioni fisiologiche possono impedire o limitare lo sviluppo dei microrganismi.

II. — *Intorno ai metodi atti a conferire l'immunità artificiale.*

L'innesto del vaiuolo leggero è la *forma più antica di vaccinazione preventiva.*

Questo trattamento, ora dimenticato, ma ancora in auge al principio di questo secolo, consisteva nell'inoculare a persone sane il contenuto di pustole vaiuolose, e così si produceva in loro una malattia di forma assai benigna, che poi premuniva dalle forme più gravi.

Dalla *variolizzazione*, talvolta molto pericolosa, si venne, per opera del Jenner, nel 1796, all'innesto della vaccina, in seguito alla nota osservazione che, superato il vaiulo vaccino, l'organismo acquista una immunità quasi eguale a quella che lascia il vaiuolo vero. Il Jenner dimostrò che il contenuto della pustola vaccinica (*cow-pox*) si può innestare da uomo ad uomo continuamente e sempre con identico effetto. Si vide più tardi che la immunità per tal modo acquisita è di breve durata; talchè si deve ripetere la vaccinazione.

Già subito dopo i primi esperimenti jenneriani si tentarono altri innesti preventivi contro varie malattie, ma senza effetto. Le grandi scoperte del Pasteur e del Koch aprirono nuovi orizzonti, e, col progredire dei metodi di ricerca e colla loro volgarizzazione, si escogitarono varie pratiche vaccinali, delle quali alcune hanno un'efficacia ormai accertata, che per altre invece è ancora molto discussa.

La *bontà d'un vaccino* consiste nel conferire all'organismo una stabile resistenza contro una determinata malattia, senza porre a rischio l'esistenza del vaccinato, e senza dar occasione ad accidenti morbosi con l'atto stesso della vaccinazione.

I primi esperimenti d'*immunizzazione con microrganismi viventi* sono quelli del Pasteur mediante colture del colera dei polli e del carbonchio, attenuate nella loro virulenza. Questo metodo si fonda sulla possibilità di diminuire artificialmente nei bacteri la loro tossicità, pur mantenendoli in vita. I bacteri indeboliti non provocano più negli animali una infezione micidiale, ma producono una malattia abortiva, capace però di difenderli, in seguito, da una possibile infezione naturale, provocata dal microrganismo della medesima specie.

Il metodo è noto sotto il nome di

1.° *Vaccinazione preventiva, isopatica o specifica.*

Il materiale vaccinale deve essere costituito da colture pure e attenuate, ciò che si ottiene per varie vie:

a) Col conservare il materiale infettante a temperature alte o molto basse. Per esempio, tenendo il sangue carbonchioso per 10 minuti a 55° C. (Toussaint), ovvero le colture stesse del bacillo a 42-43° C., da 1 a 12 giorni, si ottengono dei vaccini di varia virulenza. Questo metodo venne usato per il carbonchio sintomatico (Arloing e altri).

b) Col coltivare i microbi per lungo tempo su terreni nutritivi artificiali. Il bacillo del colera dei polli coltivato a lungo in brodo alcalino, in

presenza dell'aria, si attenua, e, inoculato, produce nei polli un'affezione locale, che li premunisce contro la malattia.

c) Con alcune sostanze chimiche, che, venendo in contatto coi microbi virulenti, hanno la virtù di indebolirli. Così agiscono, per esempio, l'acido fenico, il bicarbonato di potassa sul bacillo del carbonchio, il tricloruro di iodio sul bacillo della difterite.

d) Coll'essiccamento: metodo usato dal Pasteur per immunizzare contro la rabbia. Il virus rabbico si trova nel midollo spinale di conigli artificialmente infettati; facendo essiccare lentamente a 20° C., in recipiente contenente al fondo della potassa, alcuni di tali midolli, si ottengono vaccini più o meno attivi a seconda del tempo che ha durato l'essiccamento.

e) Col passaggio del microrganismo o del veleno attraverso il corpo d'animali poco sensibili verso una determinata infezione. Un esempio l'abbiamo nel microbio del mal rosso dei suini, che, innestato nel coniglio, per sua natura poco recettivo a questa infezione, rimane attenuato.

f) Coll'esporre le colture dei bacteri all'azione prolungata dell'aria (bacterio del colera dei polli), del sole, dell'elettricità, di forti pressioni, ecc.

2.° *Vaccinazione che si pratica con i prodotti di ricambio dei bacteri proprii di una determinata malattia.*

È noto che i microbi esercitano colle sostanze velenose — *tossine* — che essi stessi preparano, un'azione locale o generale sulle cellule dei tessuti dell'organismo che li ospita. Le tossine, arrivate nel torrente circolatorio, provocano svariate lesioni del sistema nervoso, dei muscoli, delle ghiandole, ecc.

Anche su questo rapporto è stato il Pasteur a scoprire che le colture liquide del colera dei polli, liberate dai microbi, sia colla filtrazione, sia colla sterilizzazione, producono gli stessi fenomeni morbosi che il microrganismo stesso da solo produce allorchè si sviluppa negli animali.

Nella difterite e nel tetano vennero pure trovate delle tossine (Brieger, Löffler, Fraenkel, Roux e Yersin, Kitasato ed altri).

Queste sostanze vennero da prima considerate dal Selmi quali *ptomaine*, poi furono descritte dal Panum, nel 1874, quali prodotti tossici solubili dei bacteri; e vengono considerate come delle sostanze proteiche molto labili e sensibili al riscaldamento, e mostrano proprietà simili ai fermenti in genere.

Finora si praticarono immunizzazioni con le tossine della difterite, del carbonchio (Toussaint, Chauveau), con quelle del bacillo piocianeo (Charrin), dell'edema maligno (Roux e Chamberland), del proteo (Foà e Bonome), del bacillo tifogeno, del pneumococco, dei piogeni, del bacillo del colera, della setticemia dei colombi (Gamaleia).

3.° *Vaccinazione con i nucleoproteidi che si possono estrarre dal corpo dei bacteri.*

Tra i veleni bacterici ve ne sono alcuni ai quali il Buchner dette il nome di *proteine*: e questi non sono altro che i *nucleoproteidi*, di cui fra poco terremo parola. Il Buchner osservò che queste sostanze avevano i caratteri delle sostanze proteiche, e le qualificò come corpi fosforati, ammettendo che avessero somiglianza con le caseine vegetali.

Le *proteine* del Buchner sono contenute nella cellula bacterica e non nei prodotti elaborati da questa, poichè non si trovano nel liquido di

coltura limpido, libero da microbi (Buchner): resistono abbastanza al calore; se trattate con colori basici di anilina non esercitano più alcun effetto dannoso sull'organismo.

Si possono ricavare in stato puro, sciogliendo i bacteri in alcali diluiti, o mediante estrazione della sostanza cellulare semplicemente con una lunga ebollizione, oppure coll'aggiunta di potassa caustica al 0,5 per cento, o con glicerina. Provocano febbre asettica o infiammazione (Buchner); iniettati sotto la cute determinano, per chemiotassi, una raccolta di leucociti nel sangue, una leucocitosi generale (Hueppe, Scholl): una forte secrezione di linfa (Gärtner, Römer) e talvolta una proliferazione cellulare (Römer).

Alla categoria di questi corpi (proteine del Buchner) appartengono anche la *tubercolina* (Koch), la quale si ricava dal contenuto protoplasmatico del bacillo della tubercolosi; e la *malleina* del bacillo del farcino.

Taluni, a torto, non considerano queste sostanze quali vaccini specifici, e neanche quali veleni specifici dei bacteri perchè ritengono che le azioni che esercitano sull'organismo siano comuni a tutte.

G. Klemperer sostituì alla tubercolina, ottenendone, secondo lui, i medesimi effetti, proteine di bacteri innocui; e altrettanto si dice di aver ottenuto colla proteina del bacillo piocianeo (Römer), con quella del prodigioso e del pneumococco (Buchner). Nemmeno la malleina si vuol considerare come specifica.

Ma è certo che l'organismo si abitua a grandi dosi di tubercolina e che essa determina una reazione nei tessuti tubercolari, e ridesta focolai morbosi antichi e cicatrizzati: e anche è assicurato che le proteine sono dei potenti stimoli delle cellule, e agiscono molto probabilmente sulle albumine del sangue, specialmente su quelle le quali hanno proprietà bactericide od antitossiche.

Ma di queste sostanze. che passano sotto il nome di proteine, è stata di recente più esattamente determinata la natura e furono considerate, come si disse, quali *nucleoproteidi.*

I nucleoproteidi, che furono studiati e ben definiti dal Wooldridge, da Hammarsten e dal Halliburton, sono proteidi in cui il gruppo prostetico è costituito da una nucleina: essi furono ricavati da vari tessuti animali e più recentemente dai bacteri.

I nucleoproteidi bacterici sono sostanze anch'esse complesse e labili, insolubili nei comuni solventi e nell'acqua distillata, solubili nelle soluzioni alcaline, nelle quali assumono una consistenza mucilaginosa. Precipitano con gli acidi diluiti, e dànno le reazioni generali delle proteine; e trattati con acido solforico si scindono in proteine e nucleine vere.

Per alcuni nucleoproteidi fu dimostrato che essi posseggono un *eminente potere immunizzante* (colera, peste bubbonica) (Lustig e Galeotti) e che già in minime quantità suscitano una lieve reazione locale e generale negli animali sottoposti alla vaccinazione. Alcuni nucleoproteidi hanno un potere tossico assai spiccato, e agiscono specialmente sul sistema vascolare sanguigno (Lustig, Galeotti), e in forte dose producono la coagulazione intravascolare del sangue: fenomeno che è proprio di tutti i nucleoproteidi.

L'azione diretta dei nucleoproteidi nelle cellule dei tessuti venne studiata dal Federici, e più recentemente dal Galeotti, il quale trovò che queste sostanze esercitano *funzioni fermentative, proteolitiche* e *coagulanti.*

4.° *Altre pratiche vaccinali atte ad aumentare temporaneamente la resistenza naturale alle infezioni* (Buchner).

A tale scopo vengono usati *bacteri non specifici*, o *prodotti bacterici*, od altre *sostanze chimiche*, che non conferiscono di per sè una durevole immunità a tutto l'organismo od una accentuata resistenza di fronte ai veleni bacterici, ma solo premuniscono momentaneamente alcuni organi o tessuti.

Con *bacteri viventi* si intraprese una lunga serie di queste vaccinazioni. E pare che i cocchi della erisipela, inoculati dapprima ad animali molto sensibili al carbonchio, possano rendere difficile poi l'attecchimento di questo (Emmerich); e simile effetto si dice abbiano molti altri microrganismi patogeni ed innocui. Anche le *colture morte* di questi microrganismi, pare impediscano o differiscano lo sviluppo del carbonchio. Questo fatto non è sicuramente dovuto, come si credette, ad un antagonismo fra le varie specie bacteriche, e nel caso speciale fra il bacillo del carbonchio ed altri bacteri, ma è molto probabile che il primo si estingua in seguito all'azione stimolante ed infiammatoria prodotta sui tessuti dalle cellule bacteriche vive o morte, che precedettero la inoculazione.

Il Buchner, che sostiene questa opinione, dimostrò che i *prodotti bacterici* contenuti nella cellula vivente, provocano negli animali una suppurazione e febbre asettica, e che quindi tale processo reattivo vale momentaneamente come un ottimo elemento di difesa dell'organismo contro le successive invasioni di altri agenti morbigeni. L'effetto della infiammazione sarebbe quello di produrre e di accumulare in una data regione sostanze od elementi dotati di azione bactericida.

Con questo mezzo, inoculando sotto cute o nel peritoneo diversi prodotti bacterici, si resero *resistenti* gli animali, ma non già completamente immuni, verso la infezione colerica. E partendo da queste osservazioni, si cercò infine di curare il tifo addominale, nell'uomo, con colture sterilizzate del piocianeo e di altri microrganismi, come aveva già fatto il Cantani col *bacterium termo* per la tubercolosi.

Con altre *sostanze organiche non bacteriche* iniettate nel sangue, quali l'estratto di timo, di testicoli di vitello (Wooldridge), si rendono resistenti alcuni animali all'azione del carbonchio, del pneumococco; e adoperandole come substrato nutritivo pei bacteri patogeni, ne diminuiscono la virulenza (Buchner, Brieger, Kitasato e Wassermann).

Una certa resistenza di fronte agli agenti infettivi si può del pari conferire mediante molte altre *sostanze organiche* (emoalbumine): colla d'ossa, caseina ricavata dalle piante leguminose, estratto di carne, ecc., le quali, per la loro composizione chimica, provocano o una forte alcalescenza nel sangue, o una leucocitosi.

E così molte altre *sostanze chimiche non bacteriche* conferiscono, agendo come le suaccennate, una certa immunità contro malattie da infezione. Tali sono l'acido cinamonico e i sali di cantaridina (Liebreich) che si usarono contro la tubercolosi (Landerer); la spermina sciolta in mezzi alcalini (Poehl) che fu raccomandata contro il carbonchio, la morva e la pneumonite (Loewy e Richter); il tricloruro di iodio contro il mal rosso dei suini e la difterite (Schütz, Behring); i fermenti digestivi contro il colera (Hueppe); la papaiotina, in soluzione al 2 per cento, e le soluzioni molto diluite di abrina e di ricina immunizzano fino ad un certo grado il coniglio contro il carbonchio (Pawlowski).

È opinione generale che tutte queste sostanze, come pure l'*acido nuclei-*

nico, il *siero di sangue*, il *brodo*, la *soluzione fisiologica di cloruro di sodio*, provochino una *resistenza* per parte dell'organismo, la quale cessa col tacere dei fenomeni reattivi locali, o col ritorno allo stato normale dei leucociti del sangue.

Questo aumento della resistenza naturale verso le infezioni è qualche cosa di ben diverso, è utile ripeterlo, dalla immunità acquisita artificialmente con mezzi specifici, la quale trae la sua origine dalla presenza nell'organismo di sostanze bacteriche specifiche, dotate di potere antitossico, e viene trasmessa anche per mezzo del sangue; il che non avviene nel caso di una resistenza naturale. Questa si può aumentare anche mediante sostanze non bacteriche, le quali, secondo il Buchner, hanno la proprietà di mettere in azione le forze ed i mezzi di difesa preesistenti nell'organismo.

L'immunità si può conferire anche con

5.° *I sieri di sangue specifici.*

È noto che il sangue, come pure il siero di animali, non già naturalmente immuni, ma vaccinati mediante bacteri specifici o con i loro prodotti tossici contro una determinata malattia infettiva, ha la proprietà di trasmettere ad altri animali l'*immunità specifica* (Behring). L'Ehrlich dimostrò che anche il siero di animali, che vennero resi affatto insensibili (*Giftfest*) di fronte a certe albumine vegetali molto velenose, assuefacendoli all'azione prolungata di dosi progressive di codeste sostanze, può conferire ad altri animali l'immunità contro quei medesimi potenti veleni tossici.

In ciascun siero *antitossico* vi è una sostanza specifica che premunisce soltanto contro un determinato veleno; così il siero di animali insensibilizzati verso la *ricina* preserva soltanto da questo veleno, e altrettanto dicasi di quello degli animali trattati coll'*abrina* (Ehrlich). Questa *regola* degli *antitossici specifici* mostra qualche eccezione: il siero degli animali resistenti all'azione della *robina*, veleno vegetale, preserva dalla *ricina* e dall'*abrina* (Ehrlich). Altri esempi: il siero di animali immunizzati contro il tetano difende dal veleno dei serpenti (Roux); mentre quello degli animali immunizzati con questo veleno non ha l'effetto contrario; il siero dei conigli vaccinati contro la rabbia difende anch'esso dal veleno dei serpenti.

Per diverse malattie infettive si ricavò un *siero dotato di proprietà curative:* così per la difterite, per il tetano, per la pneumonite da diplococco, per il tifo, per il carbonchio, per il mal rosso dei suini, per il colera, per la peste, ecc.

Alcune sostanze antitossiche con potere vaccinante vennero anche ritrovate nell'uomo dopo che esso aveva superato certe malattie, quali il tifo, la pneumonite, il colera, la difterite. Degna di nota è l'osservazione del Wassermann e dell'Abel, i quali avrebbero riscontrato anche nel siero di sangue di persone adulte, mai colpite da difterite, il principio vaccinante contro la difterite stessa; osservazione che, se trovasse autorevole conferma, verrebbe a convalidare i dubbi dell'Orlowski: non essere cioè dimostrato che le sostanze specifiche vaccinanti, trovate nei convalescenti di difterite, siano sorte nel sangue durante la malattia per opera di antitossine. Ma un fatto sperimentale vale più di molte obiezioni teoriche, e l'Escherich trovò in un bambino malato anteriormente di carie, sopravvissuto a difterite leggera, le antitossine che non erano state avvertite in esami del sangue, fatti prima della infezione difterica.

Riguardo a questi sieri specifici e alle ipotesi fisiologiche che ad essi si riferiscono, discuteremo più innanzi svolgendo le *teorie sull'immunità*.

CAPITOLO XXV.

Dottrine sull'immunità.

Teoria fagocitaria (Metschnikoff). — Teoria dell'immunità antitossica. — Teoria umorale sulle proprietà bactericide dei liquidi dell'organismo. — Teorie umorali-cellulari.

Le varie dottrine intorno all'immunità si svolsero, come è naturale, man mano che progredirono gli studi sulle vaccinazioni preventive, e si incominciò ben presto a indagare la natura di questo complesso fenomeno, e a cercare una interpretazione scientifica del suo meccanismo.

Le prime ipotesi emesse sull'argomento sono quelle dell'*esaurimento* (Pasteur) e l'altra del Chauveau e Toussaint detta di *retenzione*, le quali presentano un interesse storico, avendo esse dato origine a vivaci polemiche e alla scoperta di nuovi metodi di ricerca, e al metodo di vaccinazione con sostanze chimiche (Toussaint). La dottrina *localistica* dell'Eichhorn è pur essa molto antica: venne ringiovanita nel 1877 dal Buchner, e poi dal Wollfberg plasmata sulla dottrina darwiniana (1885).

Ma queste ipotesi furono ben presto lasciate da parte, e cedettero il posto ad altre, che riconoscono quali principali fattori della immunità certe speciali funzioni della cellula, dei tessuti e dei succhi organici. Queste varie teorie, che hanno tutte una solida base di osservazioni e di esperimenti, meritano di essere particolareggiatamente esposte e discusse.

A. — La teoria fagocitaria (Metschnikoff).

La teoria fagocitaria del Metschnikoff sorse gradatamente per opera di assidue ed interessanti ricerche sperimentali, che in gran parte videro la luce nell'Istituto Pasteur, e sono e rimarranno probabilmente una conquista delle scienze biologiche. Questa fu oggetto di vivaci attacchi e le si sollevarono contro gravi obiezioni; da tali lotte essa non uscì del tutto incolume, dovette anzi subire delle trasformazioni; però i fatti fondamentali dimostrati da osservazioni dirette rimasero quasi integri.

Per l'importanza che tale teoria offre sarà utile esporla nella sua forma primitiva e seguirla nelle sue fasi evolutive. Essa trasse origine da osservazioni fatte sulle larve di alcuni vertebrati, per le quali il Metschnikoff si convinse della importanza di alcune cellule *mesenchimali* quali elementi digerenti, e notò la somiglianza loro coi leucociti degli essudati cellulari. E poichè questi essudati sono spesso provocati da microbi, egli pensò che tali cellule valgano come elementi di difesa dell'organismo, e ingoino e digeriscano i bacteri. Iniziò poi le sue indagini sugli animali superiori, costruendo a poco a poco una dottrina, della quale egli si servì per interpretare i fenomeni della *immunità naturale ed acquisita*.

Fagociti [1]) sono per il Metschnikoff tutte quelle cellule che hanno, salvo rare eccezioni, origine *mesenchimale*, e si dimostrano capaci d'incorporare

[1]) φαγεῖν = divorare, κύτος = cellula.

elementi estranei. Tale fenomeno di *digestione intracellulare* è altresì comune a molti esseri unicellulari (protozoi, amebe, rizopodi, infusori), e agli epiteli intestinali delle spugne, dei celenterati, di alcuni vermi e di qualche mollusco. Negli animali superiori, nei quali la *digestione* intracellulare è sostituita da quella *extracellulare*, vengono qualificate quali cellule fagocitiche, sensibili agli stimoli esterni, molte forme di leucociti del sangue, come i leucociti grandi mononucleati (macrofagi) e i polinucleati (microfagi), le cellule fisse connettivali con prolungamenti protoplasmatici, le cellule endoteliali, quelle della polpa splenica, il sarcoplasma delle fibre dei muscoli volontari, ed altre ancora.

I fagociti mobili, come i prolungamenti di quelli fissi, vengono o attratti o respinti da alcune sostanze: fenomeno dimostrato per la prima volta nelle piante unicellulari dal Pfeffer e dallo Stahl, e designato col nome di *chemiotropismo* o *chemiotassi.*

Fra le sostanze che esercitano una tale azione vi sono i prodotti bacterici i quali in contatto coi tessuti attraggono specialmente i leucociti, determinando così l'essudato. I leucociti incorporano i microbi, ma non sempre li digeriscono; talvolta, al contrario, offrono loro un ottimo mezzo di sviluppo. I bacteri resistenti all'azione distruttiva dei leucociti rimangono in essi senza moltiplicarsi e paralizzati nella loro azione patogena.

Come un esempio di tali proprietà ricordiamo, che le spore del carbonchio possono vivere a lungo nelle cellule che le hanno incorporate, fino a tanto che le cellule stesse resistono, e poi si sviluppano in bacilli (Trapeznikoff): il bacillo della tubercolosi viene trasformato dalle cellule giganti. Inoltre i fagociti di alcuni animali (coniglio) riescono ad uccidere le spore del tetano e quelle dell'edema maligno (Vaillard, Rouget e Besson); egual sorte tocca ai vibrioni colerigeni nella cavità peritoneale di animali immuni (Issaeff).

Sempre secondo il Metschnikoff e i suoi collaboratori, la *reazione fagocitaria* è estesa nel mondo animale dal protozoo all'uomo e si manifesta molto rapidamente; in due minuti talvolta nel sangue carbonchioso del coniglio (Werigo) e in quello contenente il bacillo della tubercolosi (Borrel). Essa è tanto più lenta, quanto più sono distanti i microbi dai centri fagocitici; e spesso allora i parassiti hanno il tempo e l'opportunità di moltiplicarsi considerevolmente o di produrre i loro veleni; ma non per questo viene a mancare la reazione medesima.

Un fenomeno che facilita la diffusione dei leucociti nelle varie regioni del corpo è l'infiammazione; nell'infiammazione queste cellule si addensano alle pareti dei vasi, e vi si accumulano intorno, colla funzione di fagociti. L'infiammazione sarebbe quindi, secondo il Metschnikoff, un processo atto ad impedire l'invasione dei microbi, ed avrebbe dei rapporti colla immunità.

Quali sono questi rapporti fra la *reazione fagocitaria* e la *immunità* contro le malattie infettive?

Anzi tutto la capacità fagocitaria della cellula di un organismo sta in rapporto diretto colla immunità di quest'ultimo. Il microbio che non incontri, nell'organismo da lui invaso, la reazione fagocitaria, riescirà in vari modi dannoso e fatale.

Nelle infezioni acute di brevissimo decorso, come nella setticemia dei conigli e dei colombi prodotta dal bacillo del colera dei polli, o nel carbonchio dei piccoli rosicanti, non avviene che una insensibile reazione locale, e se

vi è essudato esso è privo di fagociti, ed i microbi si moltiplicano nel posto diffondendo rapidamente la setticemia. Invece nelle forme infettive con decorso meno rapido, la reazione è assai più forte, quindi sorge la fagocitosi, ed i microbi più di rado sono nella possibilità di diffondersi o, se mai, si diffondono lentamente.

Allorchè la fagocitosi si verifica, gli essudati di qualunque costituzione contengono sempre leucociti ricchi di microbi inglobati, e allora il decorso della malattia è più benigno. Così vediamo accadere nelle infezioni sperimentali col pneumococco, cogli stafilococchi, col carbonchio nei ratti, ecc., malattie che qualche volta non uccidono l'animale in esperimento.

Mentre nelle *infezioni acute* da cocchi piogeni accompagnate da reazione fagocitaria troviamo molti leucociti microfagi i quali portano all'ascesso; in molte infezioni croniche spetta ai macrofagi la parte più importante, e per essi si formano i cosidetti granulomi (tessuti di neoformazione costituiti da leucociti mononucleari, da endoteli, da cellule giganti) che si presentano anche sotto forma di *tubercoli.*

Nel tubercolo sperimentale (cavia) provocato dal bacillo di Koch, la reazione fagocitaria riesce in gran parte vana, poichè, salvo alcuni casi, i bacilli incorporati dai fagociti non vengono digeriti nè uccisi.

Anche nelle *malattie croniche* si ha una reazione fagocitaria assai intensa, ed i microbi incorporati dai fagociti possono conservare per qualche tempo la loro virulenza. Quando la forza reattiva dei leucociti si trovi ad essere indebolita, allora cessa la immunità e l'animale soccombe all'infezione.

Ponendo per esempio degli animali immuni per alcune malattie in condizioni sfavorevoli alla loro esistenza, i leucociti s'indeboliscono e la immunità loro si perde: così i polli tenuti a temperature basse divengono recettivi al carbonchio.

L'immunità naturale venne studiata sperimentalmente dai seguaci del Metschnikoff colle spore del carbonchio (Vaillard, Vincent e Rouget) e dell'edema maligno (Besson). Se, senza introdurre delle tossine, s'inoculano spore pure sotto la cute del coniglio o della cavia, gli animali rimangono immuni per opera dei fagociti; se invece si introducono queste spore nel corpo degli stessi animali e inviluppate in una sostanza per modo che esse non vengano a contatto diretto cogli elementi cellulari, si sviluppa il microbio e poi le sue tossine, sparisce la immunità e sopraggiunge la morte.

In molti casi le spore possono venire a sviluppo soltanto se diminuiscono le capacità fagocitiche dei leucociti, in seguito a degl'insulti esterni, a raffreddamenti, ecc.

In questo modo si vuol dare una spiegazione ai casi di tetano, che si sviluppano molto tempo dopo avvenuta l'invasione delle spore.

Secondo il Metschnikoff, l'immunità naturale sarebbe quindi il frutto della fagocitosi. Negli animali immuni, i leucociti rapidissimamente accorrono, emigrando dai vasi sanguigni, alla porta d'invasione dei microbi, prima ancora che i tessuti abbiano potuto manifestare l'intera reazione infiammatoria.

Il Metschnikoff, all'opposto del Buchner, trova una grande *affinità fra l'immunità naturale e l'artificiale.* Prima si credeva che l'immunità acquisita fosse necessariamente il prodotto d'una superata malattia infettiva, ovvero d'una vaccinazione preventiva praticata con bacteri o coi loro derivati; mentre oggi è noto che essa immunità può avere anche altre origini. E a

questo proposito il Metschnikoff ricorda le esperienze dell'Issaeff, il quale con la soluzione fisiologica di cloruro di sodio, col brodo, coll'acido nucleinico conferì una durevole immunità alle cavie contro la peritonite colerica, e le analoghe esperienze del Funk col bacillo tifico, e del Klein con vari bacteri. I fagociti, dice il Metschnikoff, si comportano nell'immunità acquisita naturalmente o artificialmente come in quella congenita.

L'organismo suscettibile ad una malattia reagisce debolmente, con fenomeni infiammatori leggeri e con essudato privo d'elementi cellulari, e i microbi allora si sviluppano indisturbati; mentre negli animali resi immuni artificialmente ha luogo, nel punto d'invasione, una forte emigrazione di leucociti ed una vigorosa reazione, ed i microbi vengono distrutti dai fagociti. Quanto più forte fu la immunizzazione procurata, tanto più rapidamente i leucociti distruggono i bacteri invadenti; solo talvolta i microbi rimangono incorporati nei fagociti senza morire, e possono venire a sviluppo anche dopo lungo tempo.

Anche nella cosidetta immunità passiva hanno grande parte i fagociti. Il siero d'animali immunizzati è capace di stimolare la fagocitosi.

Secondo la teoria di Metschnikoff, la fagocitosi è quindi un fenomeno esteso a tutto il regno animale, ad esso si devono le forze di resistenza del nostro organismo contro i bacteri, ed ha la funzione più importante nell'immunità. Se un organismo è naturalmente resistente all'azione deleteria dei microbi, ciò si deve ai fagociti; d'altra parte un animale sensibile per natura è capace di acquistare un'immunità attiva, inquantochè i suoi fagociti, in origine punto o poco resistenti, vengono rinforzati dalle vaccinazioni preventive, facendo l'abitudine ai bacteri ed ai loro prodotti.

La *teoria fagocitaria*, qui riprodotta quasi con le parole stesse del Metschnikoff, è stata vivamente combattuta. Si obiettò da prima che i bacteri visti nelle cellule da lui descritte non vengono incorporati da queste, ma vi penetrano con un movimento proprio attivo, per poi nutrirsi del protoplasma cellulare.

Ad afforzare questa asserzione si citò l'esempio delle amebe malariche, le quali s'introducono nel corpuscolo rosso del sangue — che non ha i caratteri dei fagociti — e vi si sviluppano e moltiplicano. Il Metschnikoff ammise che alcuni esseri unicellulari, forniti di pseudopodi, come le amebe, possano con un movimento proprio perforare il protoplasma d'una cellula; ma tenne fermo che ciò non riesce ai bacteri, nemmeno a quelli molto mobili, come gli spirilli, i quali possono penetrare soltanto in quelle cellule che hanno, come le cellule caliciformi, delle cavità. E con altri argomenti, che sarebbe troppo lungo riferire, insiste che quando si vedono nelle cellule dei bacteri, bisogna convenire ch'essi siano stati colà trascinati dai prolungamenti protoplasmatici delle cellule stesse.

Si concesse poi che effettivamente i fagociti possano afferrare coi loro prolungamenti i microbi, se però questi siano indeboliti o morti, giammai quando sono nella loro piena vitalità. Ma il Lubarsch ed altri osservatori fecero risaltare il fatto che in alcuni casi d'immunità i bacteri incorporati dai fagociti sono vivi, mentre i bacteri morti, più lentamente ed in minor numero, vengono presi dai leucociti; questo stesso autore notò come nel sangue dei topi e dei colombi in condizioni normali, quando essi resistono al carbonchio, i leucociti sono capaci di incorporare bacilli vivi e virulenti.

Anche le cavie, rese immuni al colera e inoculate poi sotto cute o nella cavità peritoneale col vibrione colerigeno, presentano un essudato con leucociti carichi di vibrioni; mentre il liquido dell'essudato stesso è quasi privo di bacteri.

In seguito si sollevò l'obiezione che la funzione bactericida spetta in gran parte ai succhi del corpo; ed in minima ai fagociti, e appunto il Buchner, dei cui studi si dirà più avanti, dà alla fagocitosi una importanza molto secondaria, e ammette che le proprietà bactericide spettino a liquidi di secrezione dei leucociti. Onde egli crede che la leucocitosi, la quale accompagna le malattie infettive, abbia un effetto benefico, perchè rende possibile l'aumento dei prodotti di secrezione dei corpuscoli bianchi nel sangue.

R. Pfeiffer per parte sua ammette l'esistenza di una azione *bactericida extracellulare*. Egli iniettò dei vibrioni colerigeni nella cavità peritoneale di cavie fortemente immunizzate contro il colera (e gli stessi esperimenti eseguì poi col b. tifogeno), provocando così un leggero essudato plasmatico quasi privo di leucociti, in cui vide morire i bacteri i quali mutavano anche aspetto e costituzione: egli spiega il fenomeno togliendo importanza alla fagocitosi e attribuendo agli elementi cellulari endoteliali, stimolati, una secrezione liquida con potere bactericida.

Il Metschnikoff chiamò questa *teoria umorale-cellulare*, perchè ammette l'azione bactericida degli umori, secreti dalle cellule in seguito ad uno *stimolo specifico*. Contrappose ad essa degli sperimenti molto interessanti, e ne concluse che il fenomeno della morte extracellulare dei bacteri avviene per un indebolimento temporaneo dei leucociti, ed è un segno della lotta dei fagociti contro i bacteri stessi.

Riconosciuto il valore preventivo e curativo del siero di animali immunizzati contro qualche malattia infettiva, il Metschnikoff in ultimo adattò la sua teoria alle nuove conoscenze ed ammise che nel siero vi siano sostanze bactericide, le quali provengono dai leucociti. E con questo accettò in massima le idee del Hankin, del Denys e specialmente quella del Buchner, che attribuisce alle *alexine* [1] del sangue le proprietà antimicrobiche di certi organismi; ma mentre qualcuno di questi osservatori fa derivare il materiale bactericida dalle cellule eosinofile del sangue, il Metschnikoff asserì che esso proveniva dall'attività dei fagociti, ai quali si dovrebbe anche la produzione delle antitossine. Quando le tossine non vengano neutralizzate nella loro azione, i veri difensori dell'organismo restano sempre i fagociti che possono assumere in sè e distruggere i microbi vivi e virulenti.

Con queste idee il Metschnikoff allarga il concetto primitivo della sua teoria ammettendo che, *l'immunità sia in genere dovuta a speciali attività di alcune cellule mesenchimali (leucociti), e che queste attività consistano talvolta nella digestione intracellulare di microbi inglobati per fagocitosi, talvolta in una distruzione extracellulare di essi per via di sostanze bacteriolitiche che le cellule stesse producono.*

---

[1] ἀλέξω = difendo, proteggo.

B. — La dottrina dell'immunità antitossica.

La dottrina dell'immunità antitossica si fonda sulla nota scoperta del Behring, che l'iniezione di piccole quantità di siero ricavato da animali immunizzati contro il veleno difterico o tetanico è sufficiente per conferire ad altri animali sani un'immunità di breve durata contro i soli prodotti tossici di queste forme morbose. La *legge formulata dal Behring* dice: iniettando ad un animale elementi dotati di certe attività di ordine biologico, si stimola sull'animale la produzione di sostanze nuove, specifiche, capaci di inibire le attività di quegli elementi.

L'immunità antitossica non sarebbe per sè stessa bactericida, cioè non conferisce all'organismo una diretta resistenza che contro i veleni, e non contro i microrganismi che li producono.

Come si producano queste sostanze, dette *anticorpi*, dentro l'organismo animale è ancora un mistero: un bel tentativo d'interpretazione venne fatto, come vedremo in seguito, dall'Ehrlich.

Dopo le ricerche del Behring ne seguirono altre numerose per opera del Wernicke, dello Knorr, del Libbertz, dell'Ehrlich, del Roux, del Wassermann e di molti altri, e si trovò l'immunità antitossica per molti e differenti veleni.

Però non si deve credere che la insensibilità all'azione dei veleni sia sempre la conseguenza di una immunità da antitossina. Esiste una *immunità naturale* contro i veleni, come ad esempio quella degli uccelli per la stricnina, delle tartarughe e dei pesci contro il veleno tetanico, ecc.; ma non è facile trovare per questo fenomeno una qualunque spiegazione generale scientifica, nè abbiamo alcun fondamento per ammettere che questi animali, naturalmente immuni per dati veleni, abbiano in sè degli speciali congegni specifici atti a paralizzarne l'azione. Piuttosto possiamo supporre che questa specie d'immunità naturale in un organismo capace di resistere anche a dosi fortissime di un veleno, che in altre specie animali riesce dannoso anche in minime dosi, derivi dalla mancanza di attitudine dei suoi protoplasmi cellulari a fissare certi veleni. La eliminazione di questi veleni negli organismi naturalmente immuni si compie come per le sostanze che riescono indifferenti (cloruro di sodio).

L'Ehrlich opina che nemmeno quei veleni (alcool, nicotina, arsenico, morfina), ai quali l'organismo si mostra sensibilissimo a piccole dosi, e si abitua poi successivamente a dosi crescenti, fino a quelle fortissime, determinino sempre la produzione delle antitossine.

Egli distingue due forme d'*immunità antitossica*: quella *attiva*, determinata dalla penetrazione nell'organismo di deboli dosi di tossina, e quella *passiva* dovuta al siero che contiene l'antitossina. Nell'attiva, o istogena, che è di lunga durata, è l'organismo stesso che produce l'antitossina per opera delle sue cellule; nella immunità passiva, che è di breve durata, l'antiveleno viene introdotto pronto nell'organismo da immunizzarsi.

Si discute da qualche tempo se questa immunità passiva sorga per via chimica (Ehrlich, Weigert, ed altri) oppure anch'essa per una attività cellulare dell'organismo stimolata dall'antitossina contenuta nel siero introdotto (Metschnikoff e la sua scuola). Dalle ricerche dell'Ehrlich sulla ricina e sulla sua antitossina sembra fuor di dubbio che sorga per effetto chimico

della antiricina sulla ricina: e se così è per la ricina, dovrà probabilmente, vista l'analogia esistente fra questo veleno e i veleni bacterici, essere vero anche per le toxine e per le loro antitossine.

Che l'*antitossina* eserciti una azione puramente chimica sulla tossina lo credono il Kessel, lo Stephens, il Meyer ed altri, che sperimentarono con i veleni dei serpenti e con quelli di altri animali.

Per conoscere e spiegare il *meccanismo* di questa *immunità passiva, antitossica*, conferita dal siero, dobbiamo anzi tutto conoscere la provenienza della antitossina, di questa sostanza misteriosa che ha una affinità tale per la tossina da renderla innocua combinandosi con essa senza distruggerla.

Se anche si tenga per dimostrato dalle interessanti ed esaurienti ricerche dell'Ehrlich che l'antitossina agisca sulla tossina, per via chimica, non è però chiaro in qual modo si esplichi questa attività. Secondo l'Ehrlich stesso l'antitossina si combina chimicamente con la tossina formando un prodotto innocuo, avviene cioè per queste due sostanze quello che si ha dalla combinazione di altre sostanze chimiche, per esempio del ferrocianuro potassico, sostanza velenosa, con il cobalto, dalla quale combinazione risulta un corpo non velenoso.

Si volle far derivare la antitossina stessa dalla tossina, ma l'Ehrlich non lo ammette in base a certe sue ricerche ad a quelle dello Knorr, del Roux e del Vaillard, ecc. L'Ehrlich formulò una ipotesi, la quale sembra per ora rendere comprensibile l'*origine delle antitossine*. Egli, secondo un principio generale di tossicologia, crede che un veleno riesca dannoso solo quando esso si unisce (si fissa) al protoplasma, che compone un organismo in modo da impedire il funzionamento di questo protoplasma stesso.

Un esempio grossolano di ciò l'abbiamo nell'azione del mercurio e del piombo, che riescono tossici per la loro capacità di formare degli albuminati con le proteine del protoplasma e alterano le capacità vitali di quest'ultimo. Anche l'arsenico riesce tossico perchè va a sostituire il fosforo nel gruppo fosforato, che è a fondamento delle molecole dei nucleoproteidi, e altera così la struttura e la funzionalità di queste sostanze. Ampliando questi concetti l'Ehrlich dice che i veleni sono causa di malattia solo per quegli individui, che posseggono nel protoplasma vivente delle loro cellule la capacità di fissare chimicamente i veleni stessi.

In modo analogo i veleni bacterici sono appunto capaci di unirsi a certe sostanze cellulari, come, ad esempio, la toxina del tetano, che si fissa su certe cellule del sistema nervoso e le altera nella loro nutrizione e funzionalità: esiste quindi una certa relazione specifica tra il veleno tetanico e questi elementi nervosi.

Le sostanze della cellula animale normale che sono atte a combinarsi con certi veleni vanno a costituire, secondo l'Ehrlich, l'*antitossina*. Durante la vaccinazione degli animali con i prodotti bacterici avviene una iperproduzione di esse, perchè il veleno ne sottrae una parte alle cellule e con ciò stimola le cellule ad una eccessiva produzione, a una rigenerazione più abbondante del materiale perduto. Questo eccesso vien ceduto dalle cellule al sangue e vi compare quale antitossina: essa fissa la tossina che possa venir introdotta nel sangue, e le impedisce di agire sulla sostanza analoga, che trovasi nelle cellule viventi, e di distruggere così la funzione di esse cellule.

L'Ehrlich stesso formula così la sua ipotesi: il fondamento del processo della *fissazione delle toxine* per parte del protoplasma, consiste in una particolare costituzione del protoplasma stesso. Ogni molecola protoplasmatica possiede un nucleo principale e delle catene laterali (*Seitenketten*) da cui dipendono le diverse funzioni a cui il protoplasma è destinato. La possibilità della fissazione delle toxine riposa sul fatto, che certe catene laterali posseggono una affinità chimica, specifica, verso le toxine stesse; il qual fatto rappresenta per l'animale che riceve la toxina un caso sfavorevole, poichè è solo per esso che l'animale risulta aggredibile.

La condizione necessaria per il verificarsi di una combinazione chimica fra una catena laterale e la toxina, è dunque una determinata configurazione chimica di ambedue le molecole sì del protoplasma, come della toxina: le molecole di quest'ultima debbono possedere dei gruppi atomici di congiunzione, i quali hanno ricevuto il nome di gruppi *aptofori* [1]).

Allorchè una molecola di toxina si unisce ad una catena laterale della molecola di protoplasma, la funzione normale a cui questa catena era destinata non può più esplicarsi, e si ha un difetto fisiologico.

Se, per esempio, viene colpita dalla toxina una di quelle catene laterali che servono alla nutrizione della cellula, allora la funzione di nutrizione rimane alterata, le sostanze nutrienti non possono venir più fissate dal protoplasma, e uno stato di inanizione sorprende le cellule. Se queste non soccombono, egli è solo perchè sopravviene a compensare le perdite degli elementi viventi la rigenerazione delle catene laterali, ciò che è una funzione naturale del protoplasma. E come in ogni processo di rigenerazione si produce più di quello che era stato perduto, così la perdita delle catene laterali, che il protoplasma subisce per opera delle toxine, è non solo compensata, ma *sorracompensata*, dimodochè si producono più catene laterali di quelle che erano state occupate dalla toxina, e queste catene, per modo di dire soprannumerarie ed inutili per lo svolgimento delle funzioni del protoplasma, si distaccano dalle cellule e passano nei liquidi interstiziali e poi vanno nel sangue, dove restano pronte a combinarsi e quindi a neutralizzare altre molecole di toxina: diventano cioè molecole di antitoxina.

Quanto più viene stimolato, con ripetute e progredienti iniezioni di toxina, il processo di rigenerazione delle catene laterali, tanto più antitoxina si accumula nel sangue: cosicchè si arriva ad un punto che in frazioni assai piccole della quantità totale del sangue di un animale sono contenute quantità di sostanze immunizzanti e curative sufficienti per proteggere un altro animale contro l'azione della toxina medesima.

Secondo l'Ehrlich ogni antitoxina è la resultante della esagerazione di un processo fisiologico di rigenerazione; la formazione dell'antitoxina è semplicemente un fenomeno correlativo, necessario della azione della toxina. La stessa sostanza che con la sua presenza nei tessuti viventi è condizione necessaria dell'avvelenamento della cellula, diviene elemento di guarigione, allorchè, separata dal protoplasma, viene versata nel sangue.

Questa ipotesi dell'Ehrlich, detta, con termine tolto dalla chimica, delle *catene laterali* (*Seitenketten*), diede origine ad alcuni sperimenti del Wassermann.

---

[1]) ἅπτω = lego, annodo.

Questi pensò che se l'antitoxina è, per così dire, un componente della cellula normale, così la si deve trovare facilmente in quei tessuti normali che, secondo ogni probabilità, stanno sotto l'influsso dei rispettivi veleni. E trovò infatti che il sistema nervoso degli animali sensibili al tetano ha la proprietà di neutralizzare il veleno tetanico. Una emulsione del midollo allungato di cavia sana, mescolata in un tubo da saggio e iniettata sotto cute alle cavie, impedisce che questo veleno determini i soliti fenomeni generali, mentre nessun altro organo delle cavie avrebbe tale capacità neutralizzatrice.

Che il veleno tetanico agisca su quegli organi, nei quali esistono le condizioni per la fissazione di questo veleno, lo possiamo arguire dalle ricerche di Knorr, le quali dimostrarono che la tetanotoxina, introdotta nel sistema circolatorio, sparisce dal sangue anche prima del comparire dei sintomi tetanici: e questo fatto non si può spiegare se non ammettendo che certi tessuti fissino ed estraggano subito dal sangue la toxina in esso circolante.

Contro questa teoria dell'Ehrlich sorsero delle serie obiezioni. Si osservò, innanzi tutto, che, secondo l'ipotesi dell'Ehrlich, spettava una funzione di rapida riproduzione di sostanza protoplasmatica appunto a quelle cellule nervose, in cui la rigenerazione è sempre difficile e lenta. A questa obiezione si rispose che si trattava, non già di rigenerazione di cellula intiera, ma della parte del protoplasma che era stata consumata, riproduzione che avviene, durante la funzione, in qualunque cellula.

Altre obiezioni vennero mosse dal Borrel e dal Roux, dal Metschnikoff in base alle loro esperienze sulle antitoxine, ma vennero dimostrate erronee dall' Ehrlich stesso e dal Wassermann, e combattute con fine critica dal Weigert: anzi quest'ultimo dimostrò che tutti i resultati delle ricerche della scuola francese (Roux, Metschnikoff) venivano luminosamente illustrati dalle ipotesi dell' Ehrlich sull'origine degli antitossici.

L' Ehrlich cercò di applicare la sua ipotesi alla spiegazione dei fenomeni che si riferiscono ai sieri i quali posseggono una *azione citolitica* [1]) qualunque, essendo indifferente che le cellule su cui tale azione si esplica siano bacteri o cellule animali; ma di questo terremo parola più tardi.

La *proprietà antitossica* dell'organismo insensibile all'infezione costituisce così un *importante fattore della immunità.* I bacteri riescono morbigeni per i veleni da essi prodotti: se l'organismo resiste all'azione di questi veleni, i bacteri non potranno riuscire causa di malattia: l'organismo provvisto di proprietà antitossiche è quindi sicuro da cotesti bacteri.

C. — Teoria sulle proprietà bactericide dei liquidi dell'organismo.

Uno dei fattori dell' immunità dovrebbe ritrovarsi nelle *proprietà bactericide dell'organismo*, in quelle sostanze da noi ritenute capaci di distruggere i bacteri, e rendere così impossibile la loro moltiplicazione.

I primi studi a questo riguardo furono fatti sul sangue, dopo che la scuola di Alexander Schmidt ebbe intraprese le classiche ricerche sulla coagulazione del sangue; e il Grohmann dimostrò che alcuni microbi cambiano le loro

1) λύσις = scioglimento.

proprietà biologiche sotto l'azione del plasma sanguigno, e altre analoghe scoperte fecero il Fŏdor, e il Flügge. Il Nuttall allargò le sue ricerche ad altri liquidi del corpo, e dimostrò che i bacteri vengono, se non totalmente, almeno in parte da essi distrutti: questi liquidi agiscono con diversa energia a seconda degli animali da cui son tratti; se riscaldati a 55° C., essi perdono immancabilmente ogni loro proprietà bactericida e divengono anzi ottimi terreni di coltivazione per i bacteri.

Il Niessen affermò poi, in seguito a numerosi esperimenti, che il sangue si comporta verso i bacteri come verso i leucociti, e che il potere bactericida non è che una delle manifestazioni della proprietà distruttiva del plasma in relazione a diverse cellule.

Questa affermazione venne convalidata dalle ricerche del Darenberg, che vide dissolversi i corpuscoli rossi del sangue nel siero d'un sangue eterogeneo e paragonò questo fenomeno con la dissoluzione dei bacteri nel siero di sangue. In tutti e due i casi il siero diventa inattivo se viene riscaldato a 55° C. Anche il Buchner vide dissolversi i leucociti nel siero di sangue di animali di diversa specie. E così parve dimostrata l'esistenza di una capacità *globulicida* e *bactericida* nel plasma e nel siero di sangue, ma oltre queste proprietà se ne trovarono poi delle altre, che parimenti si perdono se il sangue venga sottoposto a temperature piuttosto elevate.

Il sangue defibrinato di una specie animale si mostrò tossico per un'altra; e questo fatto non si può spiegare con la sola proprietà globulicida. Un esempio di un sangue tossico l'abbiamo nelle murene, nell'anguilla (Mosso). Questo veleno — *ichthyotoxicum* — si distrugge mediante l'ebollizione, mediante la digestione peptica, con l'acido acetico e cloridrico. Con l'alcool a 90 per cento, il veleno vien precipitato insieme con le altre proteine del sangue. Questi veleni si trovano nel sangue elaborati da una secrezione interna di ghiandole che secernono una toxina; così almeno appare dalle ricerche del Physalix e del Bertraud sui veleni delle vipere e dei serpenti.

Il sangue e il siero non riscaldati a temperature elevate determinano dei fenomeni catalitici e glicolitici; ed esercitano pure un'azione diastasica sul glicogene e sull'amido convertendoli in destrose.

Benchè ormai sembri dimostrata l'esistenza di un potere bactericida del sangue e in specie del siero, è ancor dubbio in quale suo componente risieda questo potere. Il Buchner crede che e *alexine* sieno le sole sostanze bactericide del sangue. Esse sarebbero fermenti, capaci di dissolvere le cellule bacteriche — *bacteriolisine* — altri invece le considerano quali prodotti artificiali non contenuti nell'organismo animale vivente, quindi sostanze prive di interesse per l'immunità.

A molte obiezioni rispose con argomenti persuasivi il Buchner; altri invece aspettano ancora una soddisfacente critica. Un'osservazione del Nuttall scosse la dottrina delle *alexine:* la immunità di un animale per una determinata infezione non coincide col potere bactericida del sangue per il relativo bacterio. Il coniglio è sensibile al carbonchio, ma il suo sangue non è bactericida per il bacillo carbonchioso; mentre nel sangue del cane, che è refrattario al carbonchio, questi bacilli si moltiplicano benissimo.

In altri casi si osserva invece un forte potere bactericida del sangue in seguito alla vaccinazione: ma ciò non si riscontra sempre, così ad esempio, appunto nelle vaccinazioni contro la difterite e contro il tetano si raccolgono

nel sangue delle antitoxine e non già delle sostanze bactericide. Uno dei fautori del potere bactericida del sangue quale fattore dell' immunità è il Gamaleia, ma a difesa delle sue opinioni porta più argomenti teorici e filosofici, che fatti e sperimenti.

Vi sono inoltre dei sieri di animali immunizzati capaci di distruggere dei microrganismi: e si vuole che essi debbano il loro potere bactericida ai leucociti (Buchner) e specialmente a quelli eosinofili (Hankin).

In questo caso le sostanze che danno origine alla produzione dei corpi immunizzanti sono quelle note sotto il nome di nucleoproteidi, e che sono uno dei principali costituenti della cellula bacterica. Simili sieri con proprietà bactericide vennero ricavati dal Buchner e dal Hahn per riguardo al bacillo del tifo, dal Lustig e Galeotti per riguardo a quello della peste.

Si cercò di spiegare anche l'azione dei sieri bactericidi coll' ipotesi dell' Ehrlich, con la quale si volle altresì render ragione di un altro fenomeno, proprio di alcuni sieri di animali immunizzati, quello dell' *agglutinamento.*

Allorchè si trattano alcuni bacteri col siero di animali vaccinati contro quella data specie bacterica, si verifica un fenomeno speciale detto di *agglutinamento,* così ad esempio i bacilli del tifo vengono agglutinati dal siero di animali vaccinati contro il tifo (Gruber). Anche il siero di sangue di malati di tifo presenta questa proprietà agglutinante (Widal) indipendentemente dalla sua proprietà bactericida.

È ancora ignoto quali sostanze del siero abbiano questa proprietà agglutinante e quale importanza essa abbia per l'immunità.

Vi è chi ammette che le sostanze bactericide in genere dissolvano i bacteri (*bacteriolisi*), il che verrebbe confermato dalle osservazioni dirette sui bacteri trattati con siero bactericida. Il bacillo del carbonchio si dissolve nel siero di animali vaccinati contro questa malattia (Sawtschenko). Nel siero dotato di debole potere bactericida i microrganismi presentano forme d'involuzione e cromatolisi (Gamaleia). I vibrioni del colera si dissolvono in forme granulari (simili ai cocchi) nel peritoneo della cavia (Pfeiffer).

La bacteriolisi dipenderebbe, secondo il Gamaleia, da fermenti specifici (bacteriolisine) che agirebbero sulle rispettive specie bacteriche. Il Kossel, che studiò la natura, la genesi e la sede delle sostanze bactericide del sangue, opina che esse provengano dalla combinazione dell'acido nucleinico con le albumine. Già l'*acido nucleinico* in soluzioni deboli ha di per sè azione sui bacteri, i quali allorchè si trovino in contatto con esso muoiono quasi tutti e presto: l'acido nucleinico si ricava dal timo o dal tessuto linfatico: i leucociti ne sono ricchi e perciò facilmente giunge questa sostanza nel siero di sangue dove si combina con le albumine.

Contro la teoria bactericida del sangue sorse una vivace e molto fondata opposizione per opera dei sostenitori della teoria cellulare e di altri ancora (Baumgarten, Walz, letter). Si obiettò anzitutto che il potere distruggitore dei bacteri non era una proprietà vitale del sangue: che un potere dissolvente è esercitato sui bacteri anche da molte altre sostanze e da alcuni terreni artificiali di nutrizione: che il fenomeno bactericida studiato fuori dei vasi sanguigni non ha nulla di comune con quello intravascolare.

Di speciale interesse sono le recenti ricerche del Walz, che opina che l'*azione bactericida del sangue* per opera di speciali veleni in esso conte-

nuti non è stata ancora sufficientemente dimostrata, e vuole che l'immunità naturale sia dovuta all'organismo immune, quale cattivo terreno di cultura.

D. — Le teorie umorali-cellulari.

La teoria puramente umorale, non mostrandosi da sola bastante a spiegare i fenomeni dell' immunità, dette origine a *ipotesi miste* che si dicono *umorali-cellulari.*

Il Bouchard vuole che l'*immunità* sia la resultante dell'azione simultanea di due forze: del potere bactericida del siero sanguigno e della fagocitosi.

Alcuni prodotti bacterici modificano la composizione dei succhi del corpo per modo che viene alterata per lungo tempo la nutrizione delle cellule: e appena si altera, mediante questa influenza, il microbio patogeno, egli perde quelle proprietà per le quali fino allora si sottrasse alla attività distruggitrice delle cellule del corpo. Pochi sono gli argomenti sperimentali prodotti fin'ora a sostegno di questa ipotesi; onde ha rari sostenitori.

Tra le *teorie miste* si potrebbe porre quella delle *alexine* del Buchner già ricordata.

Le *alexine* sono *sostanze ipotetiche* che non vennero isolate, avrebbero il carattere di enzimi e dovrebbero provenire dai leucociti, i quali sarebbero così deputati alla difesa contro i germi patogeni, non già quali fagociti, ma per opera delle sostanze da essi prodotte, sostanze che circolerebbero col sangue e conferirebbero così le proprietà bactericide ai liquidi che li contengono.

Il Buchner con numerosi sperimenti volle dimostrare che la sorgente di queste sostanze dannose per i bacteri si trova proprio nei leucociti. Egli iniettò delle sostanze sterili, indifferenti nella cavità pleurica d'animali, provocando la formazione di essudati ricchi di leucociti e privi di bacteri: questi essudati mostrarono poi un'azione eminentemente bactericida in confronto del sangue e del siero dello stesso animale.

Rimaneva ancor il dubbio che questa proprietà dell'essudato non fosse se non l'effetto di una fagocitosi, e perciò il Buchner fece ghiacciare una porzione di esso, e lo fece poi sgelare prima di seminarvi i bacteri: così non si alteravano le *alexine,* mentre si toglieva ai leucociti ogni proprietà vitale. Nella porzione dell'essudato così trattato egli verificò un'azione bactericida analoga a quella dell'essudato intatto; onde con queste ed altre analoghe esperienze venne a convalidare la sua asserzione, che l'azione bactericida spetta a sostanze provenienti dai leucociti.

Contro il Buchner e a favore della fagocitosi contrapposero il Denys e il Havet una serie di esperienze: fra altro essi provocarono colle iniezioni intrapleurali di culture morte, degli essudati ricchi di leucociti, che mostrarono uno spiccato potere bactericida; mentre i loro filtrati, se privati degli elementi cellulari, non lo avevano e lo riacquistavano, restituendoglieli.

Il Buchner argomenta, in base a nuove esperienze, che ammettendo nel sangue e nel siero egualmente il potere di uccidere i bacteri, non si veniva a diminuire l'importanza dei leucociti quali produttori delle sostanze bactericide, nè si mettevano in dubbio le osservazioni di Metschnikoff, ma solo si doveva modificare la spiegazione di certi particolari fenomeni.

Si è già detto che le teorie che godono il maggior favore sono quelle, che

attribuiscono il fenomeno dell'immunità alla attività diretta o indiretta delle cellule dei tessuti. Le teorie prettamente umorali non possono rendere manifesto il meccanismo dell'immunità naturale o acquisita, e non sono concordi con le più fondamentali e dominanti nozioni di patologia cellulare.

Ma anche la ipotesi delle alexine del Buchner è invero poco attendibile ed è combattuta specialmente dal Baumgarten, il quale, fondandosi sulle ricerche dell'Ietter e del Walz, crede che nei sali del siero di sangue risiedano i poteri bactericidi attribuiti alle ipotetiche alexine. I bacteri verrebbero alterati per plasmolisi (Fischer) in seguito ad una considerevole differenza osmotica fra il contenuto delle cellule bacteriche e il siero di sangue.

Il Baumgarten formulò la *dottrina dell'assimilazione* per interpretare l'immunità naturale. Questa dipenderebbe in ultima analisi da rapporti esistenti fra la composizione del terreno e i bisogni di nutrizione dei bacteri. Soltanto quando il terreno lo permette, i bacteri si sviluppano e non c'è differenza se il terreno è vivente, o è un terreno organico morto. La sostanza organica morta è immune dai parassiti veri, come l'organismo vivente dai veri saprofiti.

In tal modo l'immunità naturale di alcune specie o di singoli individui per i germi infettivi dipenderebbe dal fatto che questi germi non trovano il loro opportuno terreno nutritivo, nel quale, oltre la deficienza di singoli elementi nutritivi, si potrebbero trovare elementi paralizzanti lo sviluppo dei germi.

Appunti bibliografici.

Sulle vaccinazioni preventive e sui veleni bacterici veggasi oltre la letteratura a pag. 108 e 109, la parte speciale (*Malattie infettive*, Vol. II).

Inoltre:

ARTRAUD, *Les toxines microbiennes*, Paris, Baillière e fils, 1895.

CENTANNI e BRUSCHETTINI, *I vaccini polivalenti*. Riforma medica, 1895.

BRIEGER, *Weitere Erfahrung über Bacteriengifte*, Zeitschr. f. Hygiene, Vol. 19.

CHARRIN, *Porte d'entrée et toxines. Défense de l'organisme*, Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1895.

MUCCIOLI, *I veleni dei bacteri. Tossicologia bacterica*, Città di Castello, Lapi, 1898.

GALEOTTI, *Sulle proprietà preventive e curative dei nucleoproteidi*, ecc. Lo Sperimentale, 1899. — *Azione dei nucleoproteidi sulle cellule e sui tessuti*. Ibidem, 1900.

OPPENHEIMER, *Toxine und Schutzstoffe*. Biologisches Centralblatt, 1899.

LUSTIG, *Immunità, Vaccinazioni*, Torino, 1897.

NÖRNER, *Ueber Schutzimpfung*, Milch. Zeitung, 1900.

GALEOTTI, *I sieri specifici e le ipotesi fisiologiche che ad essi si riferiscono*, Lo Sperimentale, 1900.

Sull'immunità e sue dottrine:

BUTTERSACK, *Immunität und Heilung etc.*, Virchow's Archiv, Bd. 142.

POEHL, *Die Immunitäts- und Immunisationstheorien vom biolog. chem. Standpunkt betrachtet*, Deutsche med. Woch., 1895.

FISCHER, *Ueber immunisirende Behandlungsmethode und die Serumtherapie*, Mediz. Wandervorträge, Heft 42, 1895.

Intorno alla dottrina fagocitaria e le dottrine cellulari in generale veggasi:

GRAWITZ, *Virchow's Archiv*, vol. LXXXIV, 1881.

PANUM, *Ueber das putride Gift*. Virchow's Archiv, vol. LX, 1874, Ann. I.

ROSER, *Beiträge zur Biologie niederster Organismen*, Marburg, 1881. — *Entzündung und Heilung*, Leipzig, 1886

GROHMANN, *Ueber die Einwirkungen des zellfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen*, Inaug.-Diss. Dorpat, 1884.

STAHL, *Botanische Zeitung*, N. 10-12, 1884.

WOLFBERG, *Untersuchungen zur Theorie des Impfschutzes*, Ergänzungshefte z. Centralb. f. allgem. Gesundheitspflege, vol. I, 1885.

FODOR, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1887.

BEHRING, *Ueber die Ursachen der Immunität von Ratten gegen Milzbrand*. Centralb. f. klin. Medicin, 1888.

NUTTALL, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. IV, 1888.

FLÜGGE, *Studien über die Abschwächung virulenter Bacterien und die erworbene Immunität*, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IV, 1888.

CHAUVEAU, *Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences*, Vol. XC, p. 1396, Vol. XCI, p. 33, 148, 648, 680. — *Annales de l'Institut Pasteur*, Vol. II, 1888.

RICHET et HERICOURT, *Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences*, Vol. CVII, 1888.

METSCHNIKOFF, *Virchow's, Archiv*, Vol. XCVII, 1884, p. 502. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, Vol. III, 1889, p. 664; Vol. IV, 1890; 1892. — *Leçons sur la pathologie comparée de l'Inflammation*, Paris 1892. — *Die Immunität*, Jena, 1897.

GAMALEIA, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1889, p. 543.

BOUCHARD, *Essai d'une théorie de l'infection*, X Congresso internazionale medico, Berlino, 1890.

BUCHNER, *Centralbl. f. Bakteriologie*, Vol. VIII, N. 3, 1890, p. 65. — *Münchner med. Wochenschr.*, 1891.

LEBER, *Fortschr. d. Medizin*, Vol. VI. 1888. — *Die Entstehung der Entzündung*. 1891.

BRIEGER, KITASATO u. WASSERMANN, *Zeitschr. f. Hygiene*, Vol. XII, 1892, p. 137.

EHRLICH, *Experimentelle Untersuchungen über Immunität*, Deutsche med. Wochenschr., 1891, e Zeitschr. f. Hygiene, Vol. XII, 1892. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1891. — *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*, 1891.

VAILLARD et VINCENT, *Ann. de l'Institut Pasteur*, Vol. VI e VII, 1891, e 1892.

VAILLARD et ROUGET, *Ann. de l'Institut Pasteur*, Vol. VI, 1892.

VAILLARD, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1891, p. 462. — *Annales de l'Institut Pasteur*, Vol. VI, 1892, p. 676.

ROGER, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1890 e *Revue générale des Sciences*, 1891, p. 410.

CHARRIN, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1889-1891.

ROUX, *Ann. de l'Institut Pasteur*, Vol. V, 1891.

G. u. F. KLEMPERER, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1891.

EMMERICH u. MASTBAUM, *Archiv f. Hygiene*, 1891.

BEHRING u. NISSEN, *Ueber die bakterienfeindlichen Eigenschaften verschiedener Blutserumarten*, Zeitschr. f. Hygiene, Vol. VIII, 1890. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1895, p. 1254.

HANKIN, *Centralbl. f. Bakteriologie*, Vol. VIII, 1891.

KLEMPERER, *Archiv f. experimentelle Pharmakologie*, Vol. XXXI, 1893, p. 359.

KURTH MÜLLER, *Der Milzbrand der Ratten*, Fortschr. d. Medicin, 1893.

PFEIFFER u. WASSERMANN, *Zeitschr. f. Hygiene*, Vol. XIV, 1893.

LUBARSCH, *Centralbl. f. Bakteriol.*, Vol. VI, N. 18-20. — *Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität*, Berlin 1891. — *Zeitschr. f. klin. Medicin*, Vol. XVIII e XIX. — *Zur Lehre von den Geschwülsten und Infectionskrankheiten*, 1899. — *Ergebnisse f. Allg. Pathologie*, 1896-97.

ISSAEFF, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1893.

WLADIMIROFF, *Zeitschr. f. Hygiene*, Vol. XV, 1893, p. 405.

ROUX u. VAILLARD, *Ann. de l'Institut Pasteur*, Vol. VII, 1893, p. 64.

ROUX, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1894.

BUCHNER, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1894, p. 73.

KOSSEL, *Archiv f. Anat. u. Physiol. Abth.*, 1894, p. 202.

FRÄNKEL und SOBERNHEIM, *Hygienische Rundschau*, 1894.

ISSAEFF, *Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera*, Zeitschr. f. Hygiene, Vol. XV, I, 1894, p. 287.

BUCHNER, *Münchner med. Wochenschr.*, 1891, p. 717 e 745.

DENYS et KAISIN, *La cellule*, T. IX, 1893.

DENYS et HAVET, *La cellule*, T. X, 1894.

HAVET, *Ibidem*.

DENYS L., *Ibidem*, 2.° fasc.

PFEIFFER, *Zeitschr. f. Hygiene*, Vol. XVIII, 1894, 1895.

STERN, *Zeitschr. f. Hygiene*, Vol. XVI, 1894.

BUCHNER, *Centralbl. f. Bakteriologie*, Vol. V, N. 25. Vol. VI, N. 1 e 21.

BEHRING u. KITASATO, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1890, p. 1113 e 1145.

BESSON, *Ann. de l'Institut Pasteur*, Vol. IX, 1895, p. 189.

BARDACH, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895.

BRIEGER, *Weitere Erfahrungen über Bakteriengifte*, Zeitschr. f. Hygiene, Vol. XIX, 1895, p. 101.

BORDET, *Annal. de l'Inst. Pasteur* (*Ricerche sulla fagocitosi*), 1896.

GOLDSCHEIDER u. MÜLLER, *Beitrag zur Lehre von der Phagocytose*, Fortschr. der Medicin, Vol. 13, 1895.

BORDET, *Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés*, Annal. de l'Inst. Pasteur, t. 9.

BUCHNER, *Ueber die Phagocytentheorie*, Münch. med. Woch., 1897.

METSCHNIKOFF, *Immunität*, Fischer, Jena, 1897. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897, 1899, 1900, n. 1.

BESREDKA, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1900.

PLATO, *Münchner Med. Woch.*, 1900, n. 36.

Sulla teoria della immunità da antitossici veggasi:

BEHRING, varie pubblicazioni nella *Deutsche medic. Wochenschrift*, 1890, N. 49-50, 1898, N. 5. — *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892. — *Atti del Congresso internazionale d'Igiene*, 1897.

EHRLICH, *Ricina e abrina*, Deutsche Medic. Woch. 1891, N. 12 e 14. — *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892. — *Klin. Jahrb.*, 1897. — *Berliner klinische Wochenschrifte*, 1898, N. 12.

DÖNITZ, *Deutsch. Med. Woch.*, 1897.

BUCHNER, *Münchner med. Woch.*, N. 37, 38, 1894 ed anni successivi fino al 1901.

CALMETTE, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 125.

SALOMONSEN e MEDSEN, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897.

WASSERMANN und TAKAKI, *Berliner klin. Woch.*, 1898, N. 1. — *Deutsche Med. Woch.*, 1897, N. 17. — *Berliner klin. Woch.*, 1898, N. 1, 10.

ROUX et VAILLARD, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 65.

ROUX et BORREL, *Ibid.*, 1898, p. 225.

METSCHNIKOFF, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 801. — *Ibid.*, 1898, p. 81, p. 263.

KNORR, *Fortschritte der Medicin*, 1897. — *Münchner med. Woch.*, 1898.

KOSSEL, *Berl. klin. Woch.*, 1898.

BABES, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, 28 marzo 1898.

Crispino, *Giorn. intern. di scienze med.*, 1899.

Galeotti, *Lo Sperimentale*, 1900, n. 1.

Dungern, *Münch. Med. Woch.*, 1900, n. 28.

O' Sullivan, *Toxins and antitoxins*. Dublin Journ. of med. science, 1900.

Intorno alle proprietà bactericide del sangue e dei liquidi dei tessuti, sulle dottrine miste, vedi:

Jetter, *Untersuchungen über die baktericide Eigenschaft des Blutserum etc.* Pathol. Anat. Institut zu Tübingen, 1891-92.

Melnikow-Raswedenkow, *La funzione della milza nell'infezione*, Zeitschr. f. Hygiene, vol. 21.

Kondratieff, *Archiv f. exper Pathol.*, Vol. 37 (È svolta ampiamente la questione della auto-difesa dell'organismo contro le infezioni).

Langlois et Charrin, *Bull. de la Soc. de Biol.*, N. 21, 1896 (Sulla funzione delle capsule renali nelle infezioni: trovasi la letteratura completa sull'argomento).

London, *Intorno alla proprietà bactericida del sangue normale e patologico*, Archiv des sciences biolog. de St. Petersbourg, T. 5.

Hamburger, *Proprietà bactericida del sangue trattato con* CO^2. Centrabl. f. Bakter. Abth. I, Vol. 22.

Schattenfroh, *I leucociti rappresentano la sorgente delle sostanze bactericide*, Münchner Med. Woch., 1897. — Arch. f. Hygiene, Vol. 33.

Löwy u. Richter, *Febbre e leucocitosi nelle infezioni*, Deutsch. med. Woch., 1895.

Arloing, *Sulla sostanza bactericida del siero di sangue*, Compt. rendu de l'Ac. de sciences, Paris 1895.

Bonne, *Alcalescenza del sangue e immunità*, Festschrift zur Feier d. 80 jähr. Stiftungsfest d. Aerztl. Verein, Hamburg 1896.

Calabrese, *Alcalinità dei sangue e immunità artificiale*, Policlinico, fascicolo I, 1896.

Guinard e Dumarest, *Equivalenti tossici del siero di sangue di diversi animali*, Compt. rend. de la Société de Biologie, 1897.

Nacciarone, *Il potere bactericida del siero nella immunità naturale e acquisita*, Riforma medica, 1896.

Uhlenhuth, *Proprietà tossiche del siero di sangue*, Zeitschr. f. Hygiene, Volume 26.

Albu, *Sulla tossicità normale e patologica dei liquidi sierosi*, Virchow's Archiv, Vol. 149.

Baylac, *Tossicità del siero di sangue patologico*, Compte rendu de Société de Biologie, 1897.

Durham, *Sui sieri immunizzanti e loro proprietà*, Journal of Pathol., 1896.

Födor u. Rigler, *Rapporto fra reazione del sangue e immunizzazione*, Centrabl. f. Bakt., Vol. 21.

Pfeiffer, *Nuova legge fondamentale sull'immunità*, Deutsch. med. Woch. 1896.

Wassermann, *Sull'azione dei sieri antitossici e bactericidi*, Deutsch. med. Woch., 1897.

Bail, *Intorno alle sostanze bactericide dei leucociti*, Berlin. klin. Wochenschrift, 1897.

Cantani *jun.*, *Alcalinità del sangue negli animali attivamente immunizzati*, Centrabl. f. Bakt., Vol. 20.

Hahn, *Iperleucocitosi e aumento della resistenza all'infezione*, Archiv f. Hygiene, Vol. 28.

Fermi, *Sul potere antienzimico del siero di sangue*, Annali dell'Istituto d'Igiene, Roma, 1897.

Sawtschenko, *Studi sull'immunità e specialmente sulle proprietà agglutinanti e bactericide del siero*, Ann. de l'Institut Pasteur, 1897.

LÖWIT, *Rapporto fra leucociti e reazione alcalina e azione bactericida del sangue*, Ziegler's Beiträge, Vol. 22.
BAUMGARTEN, *Contributo alla dottrina della immunità naturale*, Berliner klin. Woch., 1899, N. 41; 1900, N. 7.
WALZ, *Ueber die sog. bactericide Eigenschaften der Blutserum, etc.*, Pathol.-Anat. Institut zu Tübingen, 1899.
GAMALEIA, *Bakteriolisine, etc.*, Archivio russo, 1898. — *Elemente der allg. Bakteriologie*, Berlin 1900.
BUCHNER, *Münchner med. Woch.*, 1899, N. 30-40-43.
SCHULTZ, *Deutsch. Med. Woch.*, 1900, n. 37 (comprende la letteratura sulla organoterapia e immunizzazione).
POEHL, *Ueber Blutimmunität*, Arch. intern. de pharmacodyk. et de thérapie, Vol. VII, 1900.
LASCHTSCHENKO, *Sulle alexine*, Arch. f. Hygiene, 1900.

In molte delle recenti pubblicazioni sopra ricordate trovasi raccolta la bibliografia completa *sull'immunità naturale congenita ed acquisita*, come pure quella sulle *vaccinazioni*, sulla *difesa naturale dell'organismo* verso i germi infettivi, sui fenomeni di *plasmolisi*, di *agglutinamento dei bacteri* ed altre ancora.

CAPITOLO XXVI.

Sulla trasmissione delle malattie infettive e dei veleni bacterici dall'organismo generatore a quello generato.

Per lo studio dell' immunità interessa sapere quali sono i fatti conosciuti e quali le ipotesi emesse sulla trasmissione delle malattie d'infezione dall'organismo generatore a quello generato. È improprio il discorrere di eredità in malattie d' infezione, poichè non si puó ammettere, che i prodotti morbigeni acquisiti si trasmettano con un meccanismo identico a quello della trasmissione ereditaria dei caratteri fisiologici, in cui la sostanza ereditaria (*Erbsubstanz*) delle cellule germinative trasfonde direttamente ai discendenti i caratteri degli ascendenti.

Il Lubarsch ammette che vi siano *due forme* nettamente distinte di trasmissione dei microbi infettivi: quella *placentare* e quella *germinale*. Nella prima il germe morbigeno passerebbe dalla madre al feto attraverso la placenta, quasi processo metastatico in un altro organismo; nella seconda l'elemento infettante si trasmetterebbe per mezzo dell'uovo o dello sperma, e quindi con la mediazione delle cellule germinative, senza però che i bacteri o le loro spore o i veleni da essi elaborati si unissero con la sostanza ereditaria delle cellule stesse. Sull'attendibilità di questa ipotesi vanno fatte molte riserve, perchè essa trova degli oppositori nel campo di quelli che propugnano le teorie preformiste sull'eredità.

D'altra parte essa potrebbe trovarsi in concordanza colla ipotesi epigenetica, per la quale non sarebbe assurdo pensare, che influenze sulle cellule

genitali o sui germi in via di sviluppo, come pure disturbi dei processi di copulazione, possano farsi causa di stati morbosi dell'embrione; stati morbosi che a loro volta potrebbero analogamente esser trasmessi ai discendenti. Il che forse le note esperienze dei fratelli Hertwig potrebbero venire a suffragare. Essi sottoposero all'azione di varie sostanze velenose (cloroformio, cloralio, morfina, cocaina, nicotina, stricnina, chinina, ecc.) ed a quella d'insulti meccanici i prodotti sessuali, uovo e sperma, prima della fecondazione o durante la fecondazione; e videro venire a sviluppo degli embrioni anormali.

Numerosi esperimenti, e anche parecchie osservazioni fatte nell'uomo, attestano, che il passaggio dei microbi dalla madre al feto si compie soltanto quando si abbiano *lesioni grossolane della placenta* (Malvaz, Eberth, Ernst, Hildebrandt e molti altri), e che l'infezione di questa nei villi fetali avviene quando i bacteri virulenti siano nella possibilità di crescere attraverso gli epiteli. Per questa via della placenta è stato sicuramente e da molti dimostrato nella donna il passaggio del bacillo del carbonchio, del bacillo tubercolare, del bacillo tifogeno, del diplococco della pneumonite e dei cocchi piogeni. Per il colera le osservazioni hanno dato resultati contraddittori (Tizzoni, Lustig).

Negli animali da esperimento si nota che il passaggio dei microbi per la placenta è cosa piuttosto rara, e ciò si spiega col fatto che essi troppo poco soggiornano in quest'organo, mentre per alterarlo avrebbero bisogno di una lunga permanenza e di una florida moltiplicazione (Lubarsch e altri). Questo è stato osservato nelle infezioni carbonchiose e tifiche, in quelle da diplococco lanceolato, e nelle varie infezioni da cocchi piogeni. In questi casi di trasmissione della malattia infettiva dalla madre al feto non si ha un fatto ereditario, ma un semplice contagio fra due esseri distinti benchè intimamente legati.

Il *germe della tubercolosi*, secondo il Baumgarten, si trasmetterebbe per *via germinativa;* egli anzi va tanto oltre nella sua ipotesi, da escludere la predisposizione ereditaria alla tisi, e da ammettere soltanto la possibilità della trasmissione diretta del bacillo, non solo nei casi di infezione intrauterina, ma pure in quelli con decorso latente. Cosicchè l'agente infettivo della tubercolosi verrebbe trasmesso dall'ascendente al discendente per via germinativa, nell'atto del concepimento, e potrebbe rimanere latente per mesi, e anche per anni. Il Baumgarten non esclude la possibilità che la tubercolosi si trasmetta in stato latente a più generazioni, per rendersi poi finalmente manifesta.

Le copiose e sottili argomentazioni ch'egli pone contro quelle del Jousset, dell' Haupt e del Riffel, le esperienze sugli animali fatte da molti altri, quali il De-Renzi, il Wolff, il Sanchez-Toledo, il Gärtner, il Maffucci, stanno in

favore della sua ipotesi, mentre le osservazioni sull'uomo fatte, specialmente dal 1890 in poi, dallo Charrin, dal Birch-Hirschfeld e dallo Schmorl, dal Lehmann, ecc., dimostrano luminosamente che l'infezione placentare col bacillo della tubercolosi è tutt'altro che rara, e che si è verificata nella tubercolosi miliare acuta e in quella cronica. Soltanto quando vi sia l'infezione tubercolare della placenta, i bacilli si ritrovano nel feto: in scarso numero nei vasi fetali, più abbondanti nei vasi e nei gangli linfatici; il che trova riscontro nella frequenza della tubercolosi ghiandolare della prima infanzia.

Nei bovini il passaggio intrauterino della tubercolosi è abbastanza frequente, e in molti organi fetali si scopre l'agente infettivo (Csokor, Bang, Nocard). Il Maffucci trovò anzi nel feto i bacilli tubercolari, solo poche ore dopo che egli li aveva iniettati nella vena giugulare della madre.

Non vi ha dubbio adunque che l'infezione del feto avvenga in molte malattie infettive, compresa la tubercolosi, per la *via placentare*. E ciò è parimente certo per il vaiuolo: talvolta infatti i neonati escono alla luce con l'esantema vaiuoloso.

Invece l'*infezione germinativa*, la quale, come abbiamo detto, potrebbe accadere per mezzo dell'uovo e dello sperma, offre ancora campo a vivaci discussioni. Il Baumgarten ammette, fatto dimostrato poi da Nakrai ed altri osservatori, che nello sperma dei tubercolosi ad organi genitali sani si possano trovare dei bacilli tubercolari, e sostiene risolutamente la sua ipotesi, cioè la possibilità dell'infezione per via germinativa da parte del padre; ma egli parte da ricerche molto dubbie del Jani, e si appoggia inopportunamente su certi esperimenti del Maffucci: inopportunamente, perchè essi dimostrarono soltanto, che l'uovo fecondato, quando vi siano inoculati bacilli tubercolari in abbondanza, viene a sviluppo producendo pulcini che presto diventano tubercolosi. E non è nemmeno probabile, per ragioni le quali sarebbe qui troppo lungo riferire, che un'infezione germinativa avvenga per opera di padre affetto da tubercolosi negli organi genitali; nel quale caso sono anche ben pochi i bacilli ritrovati nello sperma.

L'infezione tubercolare dell'ovulo per opera di madre affetta da tubercolosi peritoneale è un fatto provato dagli esperimenti negli animali (Gärtner), nella donna invece il fatto non è stato confermato; sicchè colle nostre cognizioni attuali non è possibile conchiudere, che questa forma di infezione germinativa sia possibile.

Ricordiamo infine che recentissime ricerche del Maffucci sul passaggio del *veleno tubercolare*, prodotto dal bacillo della tubercolosi dai genitori alla prole, hanno dimostrato negli animali (coniglio, pollo) che il veleno della tubercolosi passa, più spesso del bacillo, dal genitore alla prole; e ciò avviene coll'uovo, collo sperma e per la placenta. I figli di due genitori tubercolosi risentono il massimo effetto dall'intossicazione tubercolare. I tessuti

embrionali non solo si oppongono allo sviluppo del bacillo tubercolare, ma lo possono anco distruggere generandosi così un prodotto tossico, che si fissa ai tessuti embrionali.

Ciò per la tubercolosi. Per renderci ragione di certi casi di sifilide fetale dobbiamo invece ricorrere alla infezione germinativa (Raynaud, Lubarsch); per la rabbia il Lisi affermò che ne è possibile la trasmissione dalla madre al feto, ma non sappiamo chiaramente come ciò avvenga.

Purtroppo la patologia delle infezioni nella vita embrionale è appena nel suo nascere e le nostre nozioni su questi importanti argomenti sono ancora molto scarse.

Appunti bibliografici.

Wolf, *Ueber die Vererbung von Infectionskrankh.* Virchow's Archiv, Vol. 112.

Lisi, *Tre casi di rabbia congenita nel cane.* Clinica veterinaria, XVI.

Gaertner, *Ueber die Erblichkeit der Tubercolose.* Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Vol. XIII.

Birch-Hirschfeld und Schmorl, *Ziegler's Beiträge*, Vol. IX.

Jani, *Ueber das Vorkommen von Tuberkelbac. im gesunden Genitalapparat bei Lungenschwindsucht mit Bemerkung über das Verhalten des Foetus bei acuter Miliartubercolose der Mutter*, Virchow's Archiv, Band CIII.

Latis, *Sulla trasmissione del carbonchio dalla madre al feto*, Riforma medica, 1889.

Malvez, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1888.

Lustig, *Bakteriolog. Studien über Cholera.* Zeitschr. f. Hygiene, Band I.

Vitanza, *Sulla trasmissibilità dell'infezione colerica dalla madre al feto, La Riforma medica*, 1890.

Spano, *Revue de la Tuberc.*, 1893.

Baumgarten, *Ueber exper. congenitale Tubercolose*, Arbeiten aus den Tübingen Institut, Vol. I. — *Lehrbuch der Mykopathologie*, Vol. II, 1891.

Csokor, *Ueber die foetale Tubercolose des Kindes*, Wien, 1894.

Maffucci, *Patologia delle infezioni nella vita embrionale, Rivista internaz.*, Napoli, 1887. — *Infezione tubercolare degli embrioni di pollo*, Pisa 1888. — *Azione del bacillo della tubercolosi nella vita embrionale del pollo.* Riforma medica, 1889. — *Patologia embrionale infettiva*, Policlinico, 1894. — *Ueber das Verhalten des Embryo gegen Infectionen*, Centralb. Allg. Pathol. u. path. Anatomie, Vol. V. — *Atti del XIV Congresso italiano di chirurgia*, 1899.

Lubarsch, *Virchow's Archiv*, Band CXXXIV. — *Ergebnisse der Allg. Patholog.*, 1896.

Nakrai, *Ziegler's Beiträge*, 1898 (conferma la presenza del bacillo tubercolare negli organi genitali sani dei malati di tubercolosi; questa pubblicazione contiene la letteratura dell'argomento).

Schrimpflug, *Die Tubercolose*, W. Braumüller, 1898.

Harbers, *Diss.*, Kiel 1899 (In queste due pubblicazioni si considera sotto tutti gli aspetti il problema della eredità della tubercolosi. Il Harbers nega la possibilità dell'infezione per via germinativa).

Küss, *De la hérédité parasitarie de la tubercolose*, Paris, Asselin Housseau, 1898 (pubblicazione riassuntiva e completa sulla eredità di morbi infettivi e specialmente della tubercolosi). Contro la possibilità della trasmissione congenitale stanno le ricerche di Hauser, *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, Vol. 61.

D'Arrigo, *Centralb. f. Bakteriol.*, 1900 (trasmissione mediante la placenta).

Nel *Centralbl. f. Bakteriologie*, ecc. del 1900 si trovano citate e riassunte altre recenti pubblicazioni, che non portano però argomenti più decisivi sulle questioni in discorso.

CAPITOLO XXVII.

Sulla trasmissione per eredità e per allattamento dell'immunità acquisita.

La esistenza di specie animali costantemente e di natura refrattarie alle malattie infettive o tossiche, porgerebbe ad ognuno buon argomento per ammettere *a priori* la possibilità della *trasmissione ereditaria dell'immunità* sia questa *naturale* o *artificiale;* ma invece non esiste su tanto importante questione una unità di vedute, benchè una maggior luce vi abbiano recentemente portato gli studii dell'Ehrlich e del Nocard.

Ricerche sperimentali abbastanza concordi sui loro risultati hanno posto in evidenza che i figli acquistano dalla madre la immunità contro quel morbo infettivo, all'azione del quale ella stessa, prima della loro nascita, mediante uno qualunque dei così detti trattamenti specifici, sia stata resa refrattaria. Ma possono darsi due casi: o che la madre abbia acquistato tale immunità per malattia o per vaccinazioni praticate durante la gravidanza e allora, come provano le esperienze del Chauveau col carbonchio, del Thomas col carbonchio sintomatico e di tanti altri, non è esatto parlare di fenomeno ereditario, poichè è invece logico ammettere che i principii vaccinanti siano stati trasmessi nello stesso tempo alla madre ed al feto; e questo, a seconda che passano attraverso la placenta i microbi o soltanto i liquidi elaborati dai tessuti materni, partecipa completamente od in parte alle malattie della madre stessa. Oppure la madre aveva già acquistata la immunità prima del concepimento, e allora veramente l'immunità congenita dei nati ha le apparenze di essere stata loro trasmessa dalla madre, per ereditarietà.

Se, oltre la madre, anche il padre immunizzato possegga tale facoltà di trasmissione, non è cosa la quale si possa oggi con fondamento asserire. Nemmeno è facile pronunciarsi in favore dell'una o dell'altra delle ipotesi, che furono formulate per renderci ragione del meccanismo col quale si effettua la trasmissione ereditaria materna della immunità.

Interessantissimi a questo proposito sono gli studi che l'Ehrlich fece sugli animali resi refrattari contro la abrina e la ricina; e giova riferirne qui le conclusioni: i nati da padre reso refrattario e da madre normale non presentarono alcuna immunità, mentre questa si manifestò nei nati da madre immunizzata e si rese più forte mediante l'allattamento.

È classico l'esperimento col quale egli dimostrò dipendere dall'allattamento la resistenza ognor crescente dei neonati all'azione del veleno o dell'infezione; Ehrlich fece allattare ad una femmina normale dei topi di madre immunizzata, e ad una madre immunizzata quelli nati, quasi contemporaneamente, da

topi normali; i primi dopo 27 giorni avevano un grado molto debole di refrattarietà, mentre era assai più intensa l'immunità dei secondi. Anche per riguardo al tetano si potè osservare qualche cosa di simile.

È da osservarsi per altro che questa *immunità* conferita dalla madre è puramente *passiva*, e per quanto considerevole, diminuisce dopo due mesi e dopo il terzo mese cessa affatto (Hübner, Ehrlich); nè, a quanto sembra, valgono di regola a renderla più durevole le vaccinazioni fatte durante la gestazione. Ed è naturale che ciò sia: giacchè non è l'organismo del neonato che per attività propria, a contatto diretto con la tossina, produce l'antitossina, sì bene esso riceve semplicemente per mezzo della placenta le antitossine già pronte nel siero del sangue della madre e da lei elaborate; queste antitossine poi vanno eliminandosi e cessa quindi l'immunità; così anche si spiega come questa non si trasmetta alle generazioni successive.

Da tutto ciò l'Ehrlich conclude che non lo spermatozoo o l'uovo trasmettano quella *semi-immunità* che si osserva nei figli di genitori immunizzati, ma che ciò si produca soltanto per mezzo del latte, e questa opinione sarebbe confermata dal fatto che il Brieger e l'Ehrlich e G. Klemperer dal latte di animali immunizzati ricavarono le antitossine. L'Ehrlich insistè sull'importanza dell'*allattamento naturale* anche per riguardo all'uomo ed affermò, che, in confronto all'artificiale, può molto meglio premunire i neonati, nel primo anno di vita, da molte malattie infettive. Specialmente per rispetto alla sifilide è palese questa sua efficacia; il latte di madre che abbia acquistato refrattarietà verso questo terribile morbo ha infatti un potere curativo abbastanza notevole per il poppante, che ne sia affetto.

Non meno interessanti sono le ricerche fatte dal Vaillard sulla *trasmissione ereditaria dell'immunità* per il tetano, per il carbonchio, per il colera, per il vibrione avicida; le quali ricerche confermano molte osservazioni dell'Ehrlich e portano anch'esse alla conclusione che, qualunque sia la vaccinazione, i nati da padre ipervaccinato e da madre normale non hanno mai presentato la benchè minima resistenza alle infezioni od ai veleni, mentre tutte le madri, una volta acquistatala per sè, l'hanno potuta comunicare ai loro figli. Si noti, per altro, che non tutti i nati contemporaneamente portano con loro un egual grado d'immunità.

Inoltre l'Ehrlich è d'opinione che nel sangue dei figli di madre immunizzata vi sia, fin dal principio della loro vita intrauterina, l'antitossina e che essa aumenti poi con l'allattamento; ma il Vaillard a questo proposito osserva, che l'antitossicità degli umori materni non rappresenta una condizione essenziale per la immunità dei nascituri, potendo essa mancare in soggetti riconosciuti refrattari, o trovarsi in altri che non lo siano. Quando si tratta, egli dice, d'immunizzazioni, le quali diano luogo alla formazione di una antitossina, sebbene questa passi dal plasma materno a quello del

feto, non va cercata la refrattarietà del feto stesso nel fatto, che nel suo plasma circola l'antitossina, ma nell'azione di questa su certi elementi cellulari, giacchè l'antitossina materna impressiona le cellule fetali aggredibili dal veleno contro cui la madre è vaccinata. E quando si tratta d'immunizzazioni, le quali non dipendano da formazione di antitossina, la madre comunica al feto la proprietà cellulare d'inglobare ed uccidere i microbi che essa stessa distrugge; sicchè in tutti e due i casi la immunità dei figli deriva dall'azione del plasma materno sui tessuti fetali. Lo stesso Vaillard, sulla base di sue osservazioni, consiglia a non volere dar troppa importanza agli effetti dell'allattamento.

Recenti ricerche (Lustig e Galeotti) intraprese collo scopo di studiare se è possibile la trasmissione per eredità e mediante l'allattamento, della immunità contro la peste bubbonica, hanno dimostrato che i principii vaccinanti contro la peste, introdotti nell'organismo materno durante la gravidanza, non conferiscono ai figli nè immunità nè resistenza verso la peste. Nemmeno la immunità acquisita mediante la vaccinazione prima del concepimento viene trasmessa ai figli nè per parte della madre nè per parte del padre. Nè l'allattamento per opera di madre sicuramente vaccinata ha alcun valore di immunizzazione.

Sostanze vaccinanti si sono trovate nelle uova di animali immunizzati: così ad esempio, in quelle di galline, trattate previamente con tossine difteriche (Sclavo) o con i prodotti tossici del colera (Kitt) o del tetano (Klemperer).

Dopo i risultati delle ricerche dell'Ehrlich, del Vaillard e di altri, i quali non ammettono in alcun modo, come abbiamo detto, che il padre possa trasmettere la immunità acquisita, non è facile spiegare le osservazioni del Tizzoni sulla rabbia.

Il Tizzoni e il Centanni affermarono nei conigli che il padre trasmette a tutti i figli la immunità da lui acquisita contro la rabbia, e ciò indipendentemente dalle condizioni d'immunità della madre. E il medesimo fenomeno avviene, se il coniglio fu immunizzato contro il tetano.

Da quanto abbiamo esposto finora sui risultati delle ricerche che furono fatte intorno alla importante questione della possibile *trasmissione ereditaria dell'immunità acquisita*, non si può che venire alle seguenti conclusioni: se lo spermatozoo, come risulta dalle ricerche dell'Ehrlich e di altri, non è capace di trasmettere l'immunità acquisita dal suo organismo generatore, vuol dire che nemmeno il plasma germinativo materno ne è capace. E questo perchè, data la eguale compartecipazione dei due plasmi germinativi (paterno e materno) nel condurre lo sviluppo embriologico, non è ammissibile pensare che l'uno e non l'altro possa essere atto a trasmettere da solo le condizioni determinanti l'immunità. Allora bisogna pur ammettere, che,

anche nella trasmissione dell'immunità da madre a figlio, il fatto ereditario non entri per nulla, e che questa si debba spiegare soltanto, secondo le osservazioni dell'Ehrlich e del Vaillard, col passaggio di sostanze vaccinanti dall'organismo materno al fetale.

Per riguardo all'*immunità naturale* costante delle specie, invece, è logico pensare, che le cose vadano altrimenti, e che qui si tratti di un vero fatto ereditario. E ciò concorda colla dottrina del Weissmann, secondo cui si ereditano soltanto delle proprietà storiche (da lungo tempo acquisite dalle specie), mai invece le proprietà acquisite accidentalmente.

Appunti bibliografici.

EHRLICH, *Ueber Immunität durch Vererbung und Saugung*, Zeitschr. f. Hygiene 1892.

TIZZONI e CENTANNI, *Sulla trasmissione ereditaria dell'immunità contro il tetano*, Deutsche med. Woch., 1892. — *Sull'eredità dell'immunità verso la rabbia dal padre al figlio*, Centralblatt f. Bakteriologie, Vol. VIII.

VAILLARD, *Sur l'hérédité de l'immunité acquise*, Annal. de l'Institut Pasteur, 1896.

LUSTIG e GALEOTTI, *Sulla possibile trasmissione per eredità o per allattamento della immunità acquisita verso la peste bubbonica*, Rendiconto della R. Accademia dei Lincei, 1897.

MAFFUCCI, *Ricerche sperimentali intorno al passaggio del veleno tubercolare dai genitori alla prole*, Firenze 1900.

CHARRIN, CHARRIN e GLEY pubblicarono negli ultimi tre anni i risultati di ricerche sul passaggio dei veleni bacterici dalla madre al feto. Le pubblicazioni del CHARRIN videro quasi tutte la luce nel *Compt. rendu de la Soc. de Biologie*.

CAPITOLO XXVIII.

L'eliminazione dei microrganismi e dei loro prodotti dal corpo animale in rapporto alla guarigione delle malattie infettive.

L'eliminazione dei microrganismi e dei loro prodotti dall'organismo malato, sia per intervento terapeutico, sia per via naturale, può essere in alcuni casi di grande utilità per facilitare il processo di guarigione.

Con le pratiche curative si può aprire artificialmente la via d'uscita ai microbi, alle raccolte di pus: per le *vie naturali* i microbi lasciano il corpo malato o coi prodotti infiammatori, che si formano alle superficie delle mucose o della pelle, oppure indirettamente mediante gli *organi di secrezione ed escrezione*. Ma per questa ultima via di eliminazione non viene il più delle volte alcun profitto alla guarigione, poichè i microrganismi e i loro veleni risiedono nei vari tessuti profondi del corpo, dove in vario modo continuano a svolgere la loro azione sulle cellule.

Agli elementi di secrezione arrivano i microbi e i loro prodotti partendo

dal focolaio primitivo, o dai varii focolai diffusi nell'organismo, per la via del sangue, senza che in questo tessuto avvenga una moltiplicazione dei microrganismi. Come possano penetrare nel sangue circolante non riesce sempre ben chiaro; nè si può stabilire una unica modalità per tutti i casi. Le possibilità sono parecchie. Quando intorno ad un vaso sanguigno si è formato un focolaio microbico, i microrganismi possono attraversare, per un loro movimento attivo, la parete vasale passando per i cosidetti stomi, o trasportati dai leucociti: oppure essi prendono la via linfatica penetrando dal circolo linfatico nelle ghiandole linfatiche, e da queste nei vasi sanguigni. I numerosi leucociti propri dei tessuti linfatici sono ottimi veicoli di trasporto dei bacteri.

I bacteri dal sangue passano poi nei vari tessuti, o negli organi di secrezione ed escrezione.

Che queste siano le vie percorse dai microrganismi è stato dimostrato dagli *sperimenti sugli animali* e dalle *osservazioni sull'uomo.*

Sugli *animali* sperimentarono in modo sistematico, iniettando nel sangue vari bacteri, il Cohnheim, il Wissakowitsch, lo Schweitzer, il Maffucci e il Trambusti, il Pernice e lo Scagliosi, il Trinci e moltissimi altri, e da tutte le loro ricerche si può trarre con sicurezza argomento per concludere, che, diffondendosi i microrganismi nel sangue, vengono poi allontanati dal corpo per la via urinaria, per le vie biliari, per le ghiandole della pelle, per le varie mucose del corpo; talvolta col latte, collo sperma e con la secrezione congiuntivale.

Se questo sia un processo fisiologico o patologico non siamo ancora in grado di distinguere, però è molto probabile, e i risultati di numerose ricerche sperimentali starebbero a confortare questa affermazione, che una lesione degli elementi ghiandolari funzionali faciliti il passaggio dei bacteri. E queste lesioni vengono considerate quali effetti secondari dei bacteri e specialmente dei loro prodotti.

Le osservazioni *sull'uomo* dimostrarono che in certe infezioni generalizzate non mancano i microbi patogenetici nell'orina, nella bile, nel sudore, nel latte: ciò significa che i microrganismi abbandonano il corpo malato per le stesse vie di secrezione ed escrezione, di cui si è parlato per gli animali.

Alcuni propendono a riconoscere, in siffatta eliminazione dei bacteri, un mezzo coadiuvante il processo di guarigione.

È però dubbio se la guarigione avvenga soltanto quando l'eliminazione è abbondante, quando dal focolaio infettivo primitivo non si possono formare dei focolai secondari, quando oltre i microrganismi vengono eliminati anche i loro prodotti tossici.

Riguardo a quest'ultimo punto sappiamo di certo che coll'orina vengono eliminati i veleni della difterite e del tetano.

I microrganismi, che, per le varie vie sopraccennate, si eliminano dall'organismo malato rappresentano, come si è già detto ripetutamente, un pericolo di autoinfezioni secondarie, o di contagio per altre persone, poichè conservano ben spesso la loro virulenza.

Appunti bibliografici.

LEITZ, *Fortschritte der Medicin*, 1886.

TRAMBUSTI e MAFFUCCI, *Rivista internaz.*, Napoli, 1886.

SEVERI, *Dell'eliminazione del bacillo tuberc. per la pelle.* Bollettino di scienze mediche, Siena, 1885.

QUEIROLO, *Deutsch. Med. Woch.*, 1888 (i germi patogeni nel sudore).

DI MATTEI, *Arch. per le scienze mediche*, 1888 (bac. tuberc. e sudore dei tisici).

BERNABEI, *Sul passaggio dei germi patogeni nella bile e nel contenuto enterico.* Atti Accad. di Roma, 1890.

BRUNNER, *Berlin. Klin. Woch.*, 1891 (germi nel sudore).

CORRADO, *Accademia med. di Roma*, 1891 (germi nella bile e nel contenuto enterico).

CAVAZZANI, *Centrabl. f. allg. Pathol.*, 1893 (passaggio dei bacteri attraverso i reni).

FAULHABER, *Ziegler's Beiträge*, vol. X (bacteri nei reni).

GEISSLER, *Wratsch*, 1893 (i bacilli tifogeni nel sudore).

PERNICE e POLLACCI, *La Riforma medica*, 1893 (secrezione urinaria e malattie infettive).

PERNICE e SCAGLIOSI, *Deutsch. Med. Woch.*, 1892 (eliminazione dei bacteri dall'organismo).

SHERRINGTON, *Journal of Path. and Bakt.*, 1893 (bacteri e secrezioni).

CHARRIN e DUCLERT, *Semaine médicale*, 1894 (i microbi attraverso la placenta).

BECO, *Annal. de l'Institut Pasteur*, 1895 (penetrazione dei microbi dall'intestino nel sangue circolante).

BIEDEL u. KRAUS, *Arch. f. Exper. Path.*, vol. 37 (eliminazione de' bacteri per le vie renali).

STÜHLEN, *Thiermed. Vorträge*, Leipzig, 1895 (eliminazione dei bacteri col latte).

KRIKLIWY, *Wratsch*, 1896 (eliminazione di bacteri mediante il sudore).

TRINCI, *Lo Sperimentale*, 1897 (eliminazione di bacteri con la secrezione lattea).

KLECKI, *Arch. f. exp. Pathol.*, 1897 (eliminazione dei bacteri per i reni).

CALVELLO, *Gazzetta degli ospedali*, 1898 (i microrganismi che circolano col sangue non si ritrovano nelle ghiandole salivari).

Negli ultimi due anni si pubblicarono ben poche importanti ricerche sulla eliminazione dei bacteri dall'organismo per le vie secretorie.

CAPITOLO XXIX.

Parassiti animali.

Protozoi. — Platelminti. — Nematodi. — Acantocefali. — Anellidi. — Artropodi.

Si definisce generalmente per *zooparassita* un organismo animale che, a scopo di nutrirsi, vive temporaneamente o stabilmente sul corpo di un altro (ospite) ed a sue spese. Vi ha quindi un parassita *temporaneo* ed uno *stazionario* (Leuckart).

Si chiamano *ectoparassiti* quelli che vivono alla superficie del corpo, ed

endoparassiti quelli che vivono nell'interno. Sono *parassiti occasionali* o *pseudoparassiti* quelli che si trovano soltanto presso determinate specie animali.

I parassiti hanno sugli ospiti loro gli effetti più varii: spesso non recano alcun danno; alle volte provocano disturbi unicamente a causa del loro numero considerevole, o per la sede speciale da loro scelta; altri poi producono immancabilmente delle malattie, quando trovino organismi sensibili.

I parassiti animali dell'uomo appartengono ai tipi dei *protozoi*, dei *platelminti*, dei *nematodi*, degli *acantocefali*, degli *anellidi*, e al tipo degli *artropodi;* e possono essere tutti o *ectozoi* od *entozoi*. Si trovano sulla pelle, nell'apparecchio intestinale, nei tessuti e negli organi interni del corpo, e nel sangue.

A. — I protozoi.

I protozoi sono organismi unicellulari, microscopici, ameboidi, quindi di forma mutabile. Il loro corpo cellulare è granuloso, differenziato da uno strato esterno detto *ectoplasma:* provvisto di uno o più nuclei non sempre facilmente visibili. Nel corpo cellulare si trovano dei granuli di varia natura, dei vacuoli. alcuni dei quali contrattili. I prolungamenti cellulari sono per lo più *organi di locomozione* come gli pseudopodi dei rizopodi e quelli degli sporozoi, che si formano per movimenti dell'ectoplasma, ed i flagelli e le ciglia degli infusorii, che, in varia grandezza e in vario numero, sono distribuiti uniformemente intorno alla cellula o soltanto in qualche parte di essa.

Negli sporozoi provvisti di cavità, i movimenti si effettuano per contrazione dell'ectoplasma cellulare.

La *moltiplicazione* dei protozoi avviene, come vedremo meglio in appresso, per scissione cellulare, o per sporulazione, cioè per la scissione di un organismo in più parti regolari ed eguali. La *nutrizione* nei più si fa per endosmosi; in altri il nutrimento viene introdotto nell'entoplasma per mezzo degli pseudopodi.

I *protozoi* si dividono: in *rizopodi* o *sarcodi*, il corpo dei quali emette pseudopodi; in *sporozoi*, parassiti senza pseudopodi, senza ciglia o flagelli, sprovvisti anche di vacuoli contrattili, circondati da una cuticola, forniti di uno o più nuclei, di nucleolo o cariosoma; in *infusori*, che vivono liberi nell'acqua, provvisti di membrana, di ciglia vibratili o lunghi flagelli, di vacuoli contrattili, e muniti di apertura boccale ed ano cellulare.

Fra i *parassiti dell'uomo* si trovano dei rappresentanti di tutte e tre queste classi. La prima, quella dei *rizopodi* o *sarcodi*, è importante per alcune specie di *amebe*; agli *infusori* appartengono i *flagellati* o *mastigofori*. Gli *sporozoi* interessano a noi sopra tutto, perchè hanno i più numerosi ed importanti rappresentanti fra i patogeni dell'uomo e degli animali; perchè ad essi appartengono i *coccidi* e gli *emosporidi*.

Gli *sporozoi* vivono a spese del corpo di altre cellule: sono in tal modo veri parassiti *citofagi*. Essi passano una fase di vita ameboide, nella quale presentano, essendo sprovvisti di membrana, dei movimenti molto caratteristici. Si moltiplicano poi mediante *spore*.

Nei *coccidi* R. Pfeiffer aveva trovato un dimorfismo, o generazione alternante, con due cicli evolutivi, l'uno endogeno ed asporulare, che determina la riproduzione nei tessuti dell'ospite, l'altro esogeno o sporulare, che permette il contagio ed assicura la conservazione della specie.

Questi due cicli di vita vennero meglio illustrati dallo Schaudin e Siedlecki e dal Simond: e risulta dai loro studi che le cellule dei protozoi dette *gameti*, le quali hanno la facoltà di coniugarsi, sono già differenziate nei due sessi: il *macrogamete*, che è il maggiore, rappresenta l'ovulo, detto *ovoide*, il gamete minore — *microgamete* — rappresenta la cellula spermatica o lo *spermoide*. *Microgametocito* chiamasi la cellula da cui provengono i microgameti. L'ovoide e lo spermoide fecondandosi formano uno *zigote*

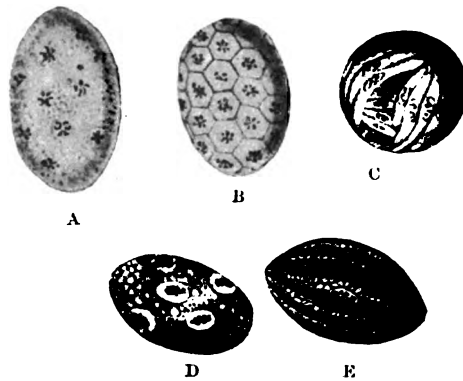



Fig. 15 (secondo Celli).

dal quale deriva lo stadio cistico resistente, che perciò in tutti i coccidi è preceduto dai fenomeni sessuali. Questo zigote si trasforma in cisti (sporocisti), a sua volta piene di spore (sporoblasti), dalle quali derivano gli *sporozoiti*, ossia, cellule capaci di ricominciare il ciclo parassitario endocellulare.

Secondo lo Schaudin l'*Adelea*, un parassita che si trova nell'interno di certi elementi cellulari dell'intestino, comincia a modificarsi presentando un frazionamento del cariosoma o nucleolo del nucleo, e la cromatina si distribuisce nel protoplasma in modo da venire a formare tanti centri di riproduzione (fig. 15, A).

Il corpo cellulare in seguito si segmenta in particelle composte ciascuna da una zona periferica di protoplasma e da un centro di cromatina (fig. 15, B). Ognuna di queste particelle costituisce un corpuscolo allungato, falciforme, con nucleo e protoplasma, e si ha così un corpo composto da una colonia di questi corpuscoli, che sono i *macrogameti* (fig. 15, C).

Le cellule che producono i microgameti o i microgametociti (fig. 15, D-E) si sviluppano in maniera analoga.

Tanto i macro- quanto microgametociti possono, senza allontanarsi dall'in-

testino dell'ospite, rientrare in una cellula della parete intestinale e ricominciare separatamente la loro vita parassitaria, cioè il ciclo di vita e di moltiplicazione asessuale, altrimenti detto asporulare. Il secondo ciclo, quello più completo, detto sessuale o sporulare, dell'*Adelea* si compie (Schaudin) così: all'atto della fecondazione il microgamete va ad accollarsi sopra il

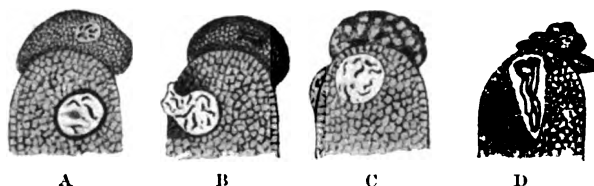



Fig. 16 (secondo Celli).

macrogamete ed avviene una specie di copulazione (fig. 16, A-D), in cui uno spermoide entra nell'ovoide.

Nel corpo che risulta da questa fecondazione, *zigote*, si osservano, come nel genere *Klossia*, tanti centri di cromatina (fig. 17, A-C) attorno ai quali si distribuisce poscia il protoplasma in tante spore (fig. 17, B-C) che si ricoprono di una specie di membrana e rappresentano le forme resistenti o ***sporoblasti:*** questi elementi sono vere spore, capaci di compiere una vita

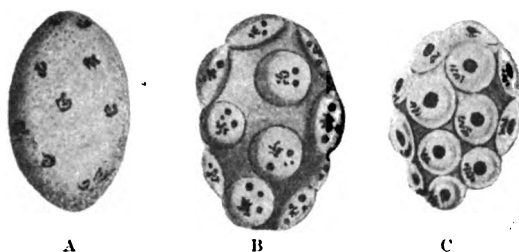



Fig. 17 (secondo Celli).

extracellulare, fino a che, arrivando, a mo' d'esempio, nel tubo intestinale, non emettono gli sporozoiti, che penetrano nella parete delle cellule ospiti e ricominciano la vita parassitaria endocellulare.

Simili osservazioni vennero fatte anche in *altri coccidi* dal Siedlecki e dallo Schaudin stesso: studi questi interessanti anche per la patologia umana perchè, come vedremo nello studio delle malattie da infezione (vedi vol. II), l'*emosporidio* della malaria compie anch'esso nel globulo rosso del sangue il ciclo di vita asessuale, mentre nel corpo della zanzara compie l'altro ciclo di vita più completo, sessuale.

B. — I PLATELMINTI.

I *Platelminti* sono vermi, che non hanno celoma nè apertura anale, di organizzazione assai semplice, a corpo piatto, non diviso in metameri, più o meno allungato, munito di un ganglio cerebrale, armati spesso di ventose

e di uncini, generalmente ermafroditi. Fra essi sono frequenti *entozoi* dei vertebrati e dell'uomo: i *Trematodi* e i *Cestodi.*

1.° I *Trematodi.* — Sono parassiti a corpo non anellato, quasi sempre foliaceo, senza rivestimento ciliato allo stato adulto; hanno bocca e un tubo digerente biforcato, senz'ano. Hanno spesso ventose o anche uncini per la fissazione alle mucose dei loro ospiti; per lo più sono ermafroditi. I trematodi che si osservano nell'uomo, entrano nell'intestino assieme agli alimenti, quali forme giovani, e quivi poi si maturano.

Appartengono ai *Trematodi: a)* l'*Amphistomum hominis*, che qualche volta in India si trova nell'intestino umano.

b) Il *Distomum hepaticum* (fig. 18) che vive nei dotti biliari di molti erbivori,

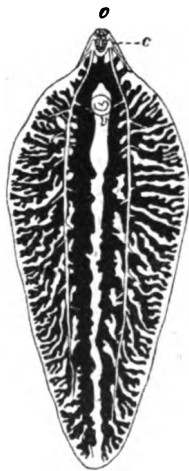



Fig. 18. — *Distomum hepaticum*: tutto l'animale un po' più grande del naturale. L'intestino iniettato di massa nera: : *o*, bocca; *c*, cervello (secondo Sommer e Leuckart).

Fig. 19. — *Distomum haematobium*: *f*, femmina, *m*, maschio, *s*, ventoso.

e provoca fra le pecore enormi epidemie: nell'uomo si osserva anch'esso rare volte nel fegato o nei vasi sanguigni e negli ascessi, e dal fegato passa nell'intestino. Il Bostroem e il Perroncito ne trovarono le uova nelle feci umane. L'embrione del *Distomum hepaticum* si sviluppa nell'acqua e penetra in una lumaca d'acqua dolce (*Limnaeus minutus*), e quivi si trasforma da larva in una sporocisti, poi in una larva (*cercaria*); esce dall'ospite intermediario, va sulle piante acquatiche da dove può arrivare all'ospite definitivo, dall'intestino del quale passa nel fegato, nei dotti biliari, dove si compie il ciclo della sua vita sessuale;

c) Il *Distomum crassum*, detto anche *Distomum Rathouisi*, trovato pochissime volte in Cina nelle feci dell'uomo; *d)* il *Distomum pulmonale* (Wassermann), riscontrato qualche rara volta nei polmoni degli animali e dell'uomo nella Cina e nel Giappone; *e)* il *Distomum heterophyes* nell'intestino, pure nel Giappone; *f)* il *Distomum oculi humani*; *g)* il *Distomum sinense*; *h)* il *Di-*

stomum felineum (Rivolta), nel fegato del gatto e di altri animali, nel fegato dell'uomo in Russia (*Distomum sibiricum*).

Ai *Trematodi* appartiene: *i*) la *Bilharzia haematobia*, o *Distomum haematobium* o *Schistosoma h.* (fig. 19) che si trova quale parassita maturo nelle vene addominali, nella vena porta, nelle vene vescicali, rettali, uterine: esso è frequente nei paesi caldi (Africa) nell'uomo: in Sicilia nei vitelli e nelle pecore; provoca ematuria, piuria; non vi è accordo fra gli zoologi sul modo con cui si sviluppa. Le uova (fig. 20), che sono munite di una punta acuta, che probabilmente irrita la parete dei vasi e ne provoca la rottura, escono dall'ospite con l'orina: esse contengono un *miracidio* ciliato, che ne esce e nuota nell'acqua; la larva emigra nell'ospite intermedio, un piccolo crostaceo, e con l'acqua passa nell'intestino umano (Sousino). Secondo il Loos è possibile la sua penetrazione per la pelle.

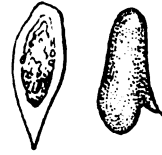



Fig. 20. — Uova di *Distomum haematobium* (secondo Leuckart).

2.° I *Cestodi*. — Sono vermi piatti, allungati, per lo più anellati, senza apertura boccale e senza intestino, muniti di organi di fissazione all'estremità anteriore (capo). Questi vermi *nastriformi* rappresentano una individualità; i numerosi segmenti che li compongono sono delle individualità secondarie, subordinate. L'estremo anteriore del corpo (capo), molto sottile, finisce con una punta rigonfiata, *scolice*, sulla quale, in alcune forme, si trova spesso una eminenza (*rostello*), che porta una doppia corona di uncinetti di natura chitinosa, e indietro, su altri, si trovano, equidistanti fra loro, le *ventose* (apparecchi di aderenza o di fissazione).

Allo scolice segue la parte più sottile del corpo (*collo*), che crescendo si allunga, e al suo limite posteriore accenna a dividersi in segmenti. I segmenti o *proglottidi* formano *catene*, di cui i segmenti più vecchi sono quelli verso l'estremo posteriore del corpo. Ciascuna proglottide ha un apparecchio sessuale ermafrodito completo. Le ultime proglottidi diconsi mature, perchè contengono uova fecondate e, talvolta, anche embrioni sviluppati (*Tenie*).

Le *uova* dei cestodi sono rotonde od ovali, ed hanno un involucro semplice o composto di più membrane sottili, oppure formato da bastoni saldati da una sostanza intermedia, che vengono a costituire una capsula grossa e resistente (*cistotenie*). Solo in alcune forme l'uovo, al momento in cui viene deposto, contiene già l'embrione formato: nei *botriocefali*, si sviluppa fuori della proglottide, nell'acqua. Il successivo sviluppo dell'embrione, a verme nastriforme, non ha mai luogo nel tubo digerente dell'ospite primitivo. Le uova abbandonano, unitamente con le proglottidi, l'ospite della *Tenia*, e poi passano con gli alimenti nello stomaco di nuovi ospiti animali, dove l'involucro delle uova viene distrutto dal succo gastrico. Gli embrioni allora si fanno liberi; per mezzo dei loro uncini, ordinariamente sei (per questo la larva è detta *esacanta* o *oncosfera*), si introducono nei vasi

dello stomaco o dell'intestino, da dove vengono spinti ovunque con la corrente sanguigna. La larva si fa strada fra i tessuti e cresce trasformandosi in un corpo, che dicesi *verme vescicolare*.

Perduti gli uncini i vermi si inviluppano in una ciste di tessuto connettivo e si trasformano in una grossa vescicola, con contenuto liquido ed a parete contrattile.

Cisticerchi diconsi le larve di *Tenie* con voluminosa vescicola, *Cisticercoidi* quelle in cui la vescicola è poco sviluppata. Sulla parete interna della vescicola si vedono più gemme cave, e in fondo si scorge l'armatura di una testa di Tenia. La vescicola madre produce spesso nell'interno della sua parete delle vescicole figlie e nepoti. Le teste di *Tenia* nascono nell'interno delle vescicole, e la vescicola madre assume allora notevole grandezza. Il verme nastriforme al contrario è piccolo ed ha una sola proglottide matura.

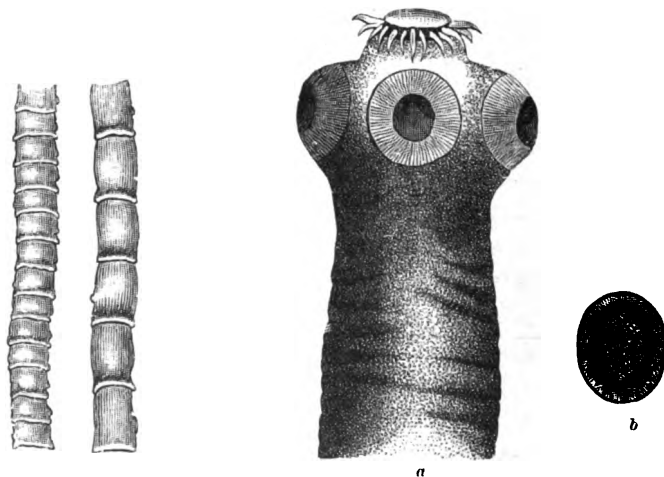



Fig. 21. — *Taenia solium*. Proglottidi a grandezza naturale (Leuckart).

Fig. 22. — *Taenia solium*: *a*, testa ingrandita a 45 diametri (Leuckart); *b*, uovo di *Taenia solium* (Eichhorst), ingr. 350 d.

Questo *verme cistico* deve arrivare, per mezzo degli alimenti, nel tubo digerente di un altro animale, differente da quello in cui vive il cestode adulto, affinchè la testa si trasformi, separatasi dalla vescica, in un *verme sessuato*. Digerita la vescicola dal succo gastrico, gli scolici, divenuti liberi, passano nella mucosa dell'intestino tenue, si fissano con l'armatura cefalica alla parete intestinale, si segmentano e divengono vermi nastriformi. In alcuni Cestodi lo sviluppo è molto più semplice. Tutti i Cestodi adulti abitano l'intestino, le loro larve vescicolari vivono nei tessuti del corpo.

I *Cestodi dell'uomo* appartengono al genere *Tenia* e *Botriocefalo* e vivono sessuati nell'intestino umano.

a) La *Taenia solium* (fig. 21 e 22) adulta (lunga da 2 a 8 metri) ha testa con doppia corona, formata da 16 uncini; proglottidi mature di 9-10 mm. di

lunghezza e 6-7 mm. di larghezza; utero con 7-10 rami che si dividono. Il suo verme vescicolare (*Cysticercus cellulosae*) ha una vescicola caudale molto sviluppata, e lo scolice si forma entro un ispessimento della parete della vescicola, il ricettacolo, in cui può essere ritrovato.

Il *Cysticercus cellulosae* è grande quanto un pisello: vive nel tessuto cellulare sottocutaneo e nei muscoli del porco (panicatura) e di altri animali domestici, e può anche svilupparsi nell'uomo (occhio, centri nervosi).

Coloro che ospitano nell'intestino una tenia possono infettare sè stessi di cisticerco.

b) La *Taenia marginata* è ospite dell'intestino del cane e della volpe; questo verme ha una corona formata, in media, da 38 uncini.

c) La *Taenia saginata*, *mediocanellata*, *dentata* o *lata* (fig. 23 e 24) si distingue dalla

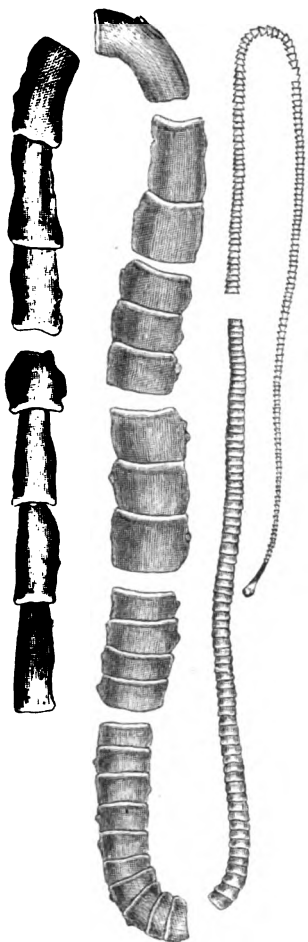



Fig. 23. — *Taenia saginata*. Grandezza naturale.

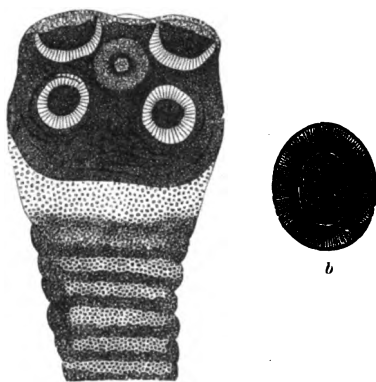



Fig. 24. — *Taenia saginata* (Eichhorst). *a*, testa ingrandita; *b*, uovo. Ingr. 350 d.

Taenia solium per lo scolice privo di uncini (inerme) e per le dimensioni maggiori sia dell'intera catena sia delle singole proglottidi. È un verme nastriforme lungo 4 metri: con proglottidi mature lunghe 18 mm. e larghe da 7 a 9 mm. L'utero presenta da 20 a 25 rami laterali che si dividono dicotomicamente. Il *Cisticerco* vive nei muscoli del bue (*Cisticerco dei buoi*), è poco resistente e muore nell'acqua a 45-48 C° (Perroncito).

Il verme vive nell'intestino dell'uomo.

I disturbi che provocano questi parassiti sono complessi; spesso prevalgono i fenomeni nervosi; molesto riesce l'irritamento che producono nel-

l'intestino. La malattia si riconosce dall'eliminazione delle proglottidi e per la presenza delle uova nelle feci.

d) La *Taenia echinococcus* (Siebold) (fig. 25) allo stato adulto è un verme lungo da 3 a 6 mm. costituito da poche (3 o 4) proglottidi e da una testa larga 0,3 mm. portante dei piccoli uncini numerosi; il collo è corto. Le *Tenie mature* vivono nell'intestino del cane, del lupo, e dello sciacallo. Il suo *verme vescicolare* è *l'Echinococco*, che talvolta raggiunge nell'uomo dimensioni colossali: esso consiste in una vescica rotonda, grande (*idatide*), notevole per lo spessore della sua cuticola stratificata, elastica. Di solito l'echinococco è involto in una membrana di tessuto connettivo dell'animale che lo porta: aperta questa membrana è facile l'isolarlo. Il verme vescicolare si sviluppa quattro settimane dopo avvenuta l'infezione.

L'*Echinococco* vive nel polmone e nel fegato e in altri organi dell'uomo e di parecchi animali domestici. La membrana propria dell'Echinococco è

Fig. 25. — *Taenia echinococcus* (cane) (secondo Claus).

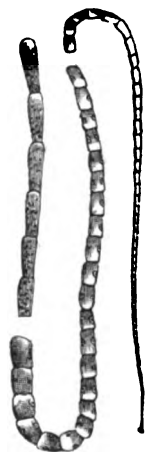



Fig. 26. — *Taenia cucum. s. canina.* Grandezza naturale (Leuckart).

molto resistente; la parete interna è tappezzata da uno strato parenchimatoso, che è la parte vivente del verme, e che secerne gli strati della cuticola. Aderenti allo strato parenchimatoso si osservano delle vescicole a parete sottile, in ciascuna delle quali sporgono più scolici: vescicole secondarie o vescicole proligene.

Le forme di Echinococco, colle vesciche figlie prominenti all'infuori, si chiamano *Echinococcus scoleciparicns*, *s. simplex*, *s. exogena.* La forma con le vescicole figlie all'interno dicesi *Echinococcus altriciparicns s. hydatidosus*, *s. endogena.*

Le *Acefalicisti* sono forme anomale date da Echinococchi privi di vescicole di proligene e di scolici, e sono frequenti nell'uomo.

Il *liquido* contenuto nelle vescicole è giallognolo, di reazione neutra o leggermente acida, e di un peso specifico da 1009 a 1015; questo liquido è tossico. La tenia matura vive per lo più nell'intestino tenue del cane, del lupo, dello sciacallo.

L'infezione nell'uomo ha luogo mediante feci di cani che abbiano nel loro intestino la Tenia adulta. Si riconosce la natura delle cisti da Echinococco per gli uncini o scolici nel liquido estratto per puntura.

L'*Echinococcus multilocularis* è una varietà di sviluppo di quello solito e risiede nel fegato dell'uomo.

d) La *Taenia cucumerina s. canina* (fig. 26) è frequente nei cani e nei gatti; nell'uomo è più rara della *Taenia nana* (Bilharz).

e) La *Taenia nana* (fig. 27) venne studiata dal Grassi, dal Parona, dal Perroncito, dal Sonsino e da altri.

Essa è lunga 10-15-20 mm., larga da 0,5 a 0,7 mm. La sua testa rotonda ha un diametro da 0,25 a 0,2 mm. e possiede un rostello, con una sola corona, di 24 a 30 uncinetti. Le ventose sono rotonde, il collo è lungo e le proglottidi sono strette e in numero talvolta di 150. L'apertura genitale è unilaterale: hanno tre testicoli. Le uova hanno una membrana anista, trasparente.

f) La *Taenia diminuta minima* del Grassi

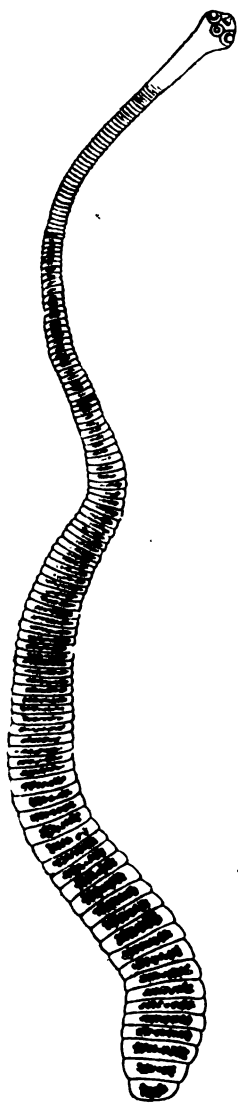



Fig. 27. — *Taenia nana* (Leuckart). Ingr. 18 volte.

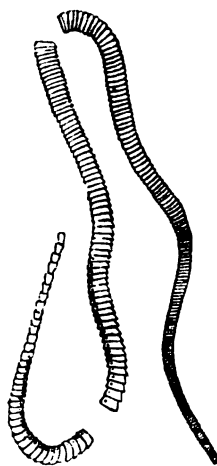



Fig. 28. — *Taenia flavo-punctata* (Weiland). Grandezza naturale.

o *flavo-punctata* (Weiland) (fig. 28) è quasi simile a quella *nana*: attecchisce specialmente nei topi, e più raramente nell'uomo (Grassi e Rovelli).

g) La *Taenia vulgaris* o *Bothriocephalus latus* (fig. 29, 30, 31, 32) è il più lungo verme nastriforme dell'uomo: arriva talvolta a 10 metri; si trova anche nel cane.

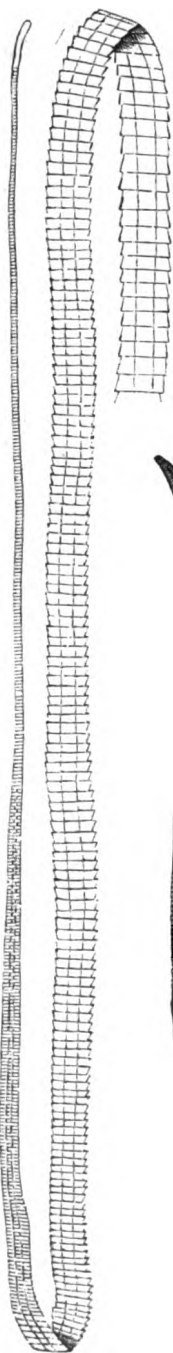
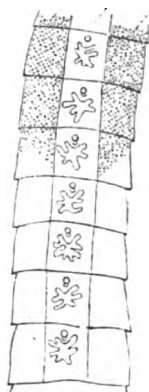



Fig. 29. Fig. 30. Fig. 31. Fig. 32. Fig. 33. Fig. 34. Fig. 35.

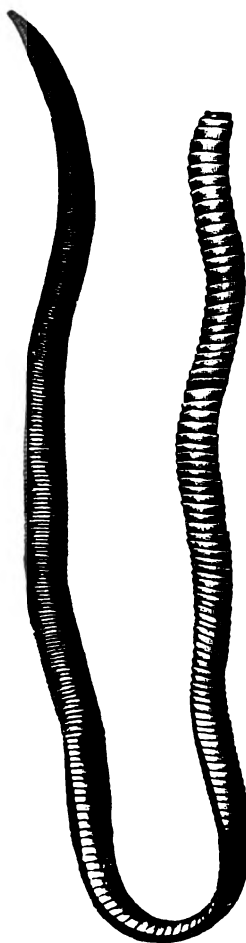



Fig. 29. — *Bothriocephalus latus*: testa ed estremità anteriore delle proglottidi in grandezza naturale (sec. Eichhorst).

Fig. 30. — *Bothr. l.*: testa ingrandita con due ventose laterali (sec. Eichhorst).

Fig. 31. — *Bothr. l.*: proglottidi mature con uova.

Fig. 32. — Uova di *Bothr. l.*

Fig. 33. — *Bothriocephalus cordatus*, grandezza naturale (Leuckart).

Fig. 34. — *Bothr. cord.*: testa cordiforme ingrandita (Leuckart).

Fig. 35. — *Bothr. cord.*: proglottidi mature (Leuckart).

Lo scolice è piccolo, ovale: il collo è lungo e sottile; numerose sono le proglottidi. La testa è clavata con due fessure (fossette).

Gli anelli maturi misurano in larghezza 10-12 mm.: mentre non sono più lunghi di 3-5 mm.: gli anelli posteriori sono invece più lunghi e più stretti. Le proglottidi si staccano a gruppi. Non hanno uncini, hanno orifici genitali nel mezzo della faccia ventrale. Le uova sono ovali, si sviluppano nell'acqua, e la larva esacanta, rivestita di un epitelio vibratile, esce dalla parte superiore. La larva compie il suo sviluppo in alcuni pesci d'acqua dolce. Lo sviluppo avviene un mese circa dopo l'infezione (Parona); nell'uomo dà luogo a disturbi di varia natura e a gravi anemie.

Il *Bothriocephalus cordatus* (fig. 33, 34, 35), il *Cristatus* e il *Mansoni* sono più rari nell'uomo.

C. — I NEMATODI.

I nematodi sono vermi parassiti degli animali superiori e dell'uomo, a forma cilindrica, filiforme, molto allungata; con bocca e tubo digerente. Il loro corpo è ricoperto da una cuticola resistente e poco permeabile. L'armatura del corpo è formata, in alcune specie, da papille o da noduli che si trovano nella parte anteriore del corpo. Nella bocca hanno aculei o uncini. Hanno per lo più sessi separati. I maschi, più piccoli delle femmine, si distinguono da queste per la curvatura dell'estremità posteriore.

I nematodi sono *ovipari* e *vivipari*. Nei primi le uova hanno un guscio resistente, nei secondi una membrana sottile, che l'embrione lacera nell'utero.

Le forme giovani vivono in ambiente diverso (organi parenchimatosi) da quello in cui si trovano le adulte (tubo digerente). Gli embrioni compiono il loro sviluppo in modo differente, a seconda della specie diversa da cui provengono.

In taluni nematodi gli embrioni assomigliano per forma ai genitori, e tali crescono fino a completo sviluppo: in altri si ha il trapasso per lo stadio di larva.

I nematodi invadono il corpo dell'ospite in vario modo: o entrando nel tubo digerente in forma di uovo (*Trichocephalus, Ascaris*) e quivi gli embrioni escono e si sviluppano nell'intestino; o le larve (*Dochmius, Sclerostomum, Strongylus*) escono dall'uovo allorchè questo è fuori dall'ospite, vivono libere, e libere si sviluppano finchè entrano in un altro ospite insieme con gli alimenti (acqua) e, deposto il carattere di larva, assumono lentamente i caratteri dei genitori. Talvolta si giovano di un ospite intermedio, nel quale rimangono, senza svilupparsi, allo stadio di larva (*Ollulanus tricuspis*). Nei vivipari le condizioni di sviluppo sono bene differenti, come si vedrà più tardi nella *Trichina*: in qualcuno si riscontra la *eterogenia*.

1.° I nematodi parassiti dell'uomo sono: *a*) la *Rhabditis terricola*, forse identica con la *R. pellio*, piccola anguillula, che venne però rarissime volte trovata nell'uomo; *b*) l'*Anguillula intestinalis et stercoralis*, o *Strongyloides inte-*

stinalis, trovato nel 1876 nelle scariche diarroiche dei soldati di ritorno dalla Cocincina. Queste due *anguillule* rappresentano due generazioni della medesima specie: una, l'*intestinalis* (fig. 36), vive qual parassita nell'intestino, mentre le forme giovani dell'*A. stercoralis* ne escono, e divengono fuori sessuate e si moltiplicano; soltanto i figli loro vivono da parassiti (sviluppo eterogeno). La generazione parassitaria (*intestinalis*) è lunga 2,2 mm., larga 0,034 mm., ha una cuticula con fini striature trasverse: quella libera, la *stercoralis*, con sessi distinti, ha la superficie del corpo liscia.

Fig. 36. *Anguillula intestinalis* (Seifert). Ingr. 100 d.

Fig. 37. — *Filaria di Medina*. Femmina, grandezza naturale.

L'*A. intestinalis* depone le uova nell'intestino: da dove gli embrioni escono con le feci; essi hanno una lunghezza di 0,6 mm., ed a temperatura favorevole (22°-35° C), in circa 30 ore, si sviluppano a maturità sessuale. Le femmine di questa generazione libera depongono le uova, che si sviluppano rapidamente; le nuove forme, di 0,22 mm. di lunghezza, hanno da prima i caratteri dei genitori, ma, sviluppandosi ancora, a 0,55 mm. li perdono, per assumere quelli parassitari dei nonni: e dopo, se non arrivano a penetrare nell'intestino di un ospite, muoiono.

Secondo il Grassi, il Golgi ed altri, le stesse larve nate dalla generazione parassita a temperature basse divengono *strongiloidi*, e possono quindi migrare nell'intestino di un nuovo ospite. Il Golgi ed il Monti trovarono l'*A. intestinalis* nel tenue dell'uomo, e l'*A. stercoralis* in tutto il tratto dal duodeno in giù. L'anguillula provoca gravi disturbi intestinali di natura infiammatoria.

2.° Il genere *Filaria* comprende pure alcuni *parassiti dell'uomo*. Le *Filarie* sono vermi filiformi, la loro bocca è spesso priva di labbra.

L'estremità caudale del maschio è talvolta elicoide; la vulva trovasi vicino all'estremità anteriore del corpo. Le filarie sono generalmente vivipare; i neonati arrivano, mediante la corrente linfatica, nel torrente sanguigno. Le filarie adulte abitano nel tessuto connettivo, nelle sierose e nei vasi linfatici e sanguigni. Le larve di alcune specie escono dall'organismo che le ospita, sia per mezzo di animali (zanzare), che succhiano il sangue, sia fermandosi nei vasi capillari cutanei, dove provocano poi lesioni ulcerose dei tessuti.

a) La *Filaria medinensis* (fig. 37) è conosciuta fin dall'antichità. La femmina misura da 50 a 80 cm., è larga da 0,7 a 1,5 mm.; è di color bianco o giallo. La femmina adulta e feconda vive nel tessuto cellulare sottocutaneo dell'uomo, dove arriva per la via sanguigna, e vi provoca un ascesso nel cui pus si trovano il verme e le larve. Le larve vivono a lungo nell'acqua, e resistono al disseccamento; appunto nell'acqua esse penetrano in piccolissimi crostacei (*Cyclops*) con i quali sono ingerite dall'uomo (Fedtschenko). Dall'introduzione della larva fino alla comparsa della filaria sotto la pelle decorrono da 8 fino a 12 mesi. Il maschio, più piccolo delle femmine, è conosciuto da poco (Charles). La filaria è propria dei paesi caldi.

b) Tre forme di *filarie larvali* sono state scoperte nel sangue dell'uomo: la *Filaria sanguinis hominis* (fig. 38): la *nocturna*, la *diurna* e la *perstans*.

Nella *Filaria sanguinis hominis nocturna* (Lewis) il maschio è lungo 83 mm., largo 0,4 mm., ha l'estremità posteriore appuntata ed a spirale: la femmina è lunga 155 mm., larga 0,7 mm.

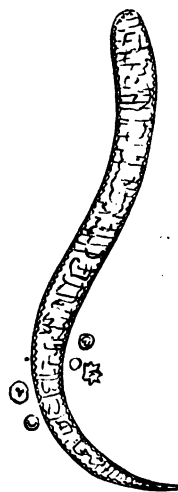



Fig. 38. — *Filaria sanguinis h.* (Ewald).

Gli embrioni del parassita si trovarono nel liquido idrocefalico, nell'orina di un ematurico, nel sangue e nell'orina chilosa, nei tumori linfatici dello scroto, e nell'elefantiasi degli arti inferiori: le forme mature nel sistema linfatico. Le femmine partoriscono embrioni, e questi passano nel sangue con la corrente linfatica, vi compaiono dopo il tramonto (Manson) e ci stanno durante la notte; di giorno spariscono, salvo nel caso in cui il malato dorma, nella quale condizione si allargano i vasi sanguigni periferici (Luistow). Secondo il Manson e il Sonsino gli ospiti intermedi del parassita sono le zanzare, nel cui corpo il parassita pare abbia uno sviluppo completo. Il parassita viene introdotto nell'uomo mediante l'acqua infetta (Manson). Gli embrioni vennero trovati nei reni di uomini che soffersero di ematochiluria con carattere intermittente, e in certe pustole pruriginose. La forma adulta porta il nome di *F. Bancrofti*, fu trovata nei vasi linfatici e arriva a 18 cm. di lunghezza.

Le altre due forme, ospiti del sangue umano, sono state trovate nell'Africa occidentale. La *Filaria diurna* e la *Filaria perstans* (Manson) sono poco note nel loro sviluppo.

c) La *Filaria immitis* è anch'essa vivipara, si trovò adulta nei grossi vasi del cane; nell'uomo venne trovata rarissime volte nei paesi caldi. Le larve vengono fuori per mezzo del pidocchio (Sonsino) o delle zanzare (Calandruccio).

d) La *Filaria inermis* trovata dal Grassi (1887) nell'uomo, nel cavallo e nell'asino è ancora poco nota: ed altrettanto dicasi di altre filarie rinvenute nell'occhio (Nordmann) e nella bocca.

e) Il *Trichocephalus dispar* è molto diffuso nel mondo. Il maschio è lungo

Fig. 39. — *Trichocephalus dispar* (grandezza naturale): in alto il maschio, in basso la femmina (sec. Eichhorst).

circa 45 mm.: la femmina è sempre più lunga di parecchi millimetri, con l'estremità posteriore molto sottile. Le uova sono ovali, allungate, brunastre con guscio grosso, i loro poli presentano una sporgenza a forma di bottone forato. Le uova si sviluppano nell'acqua. Vive nell'intestino cieco e nel colon dell'uomo, dove determina talvolta erosioni, che sono porta d'ingresso ai bac-

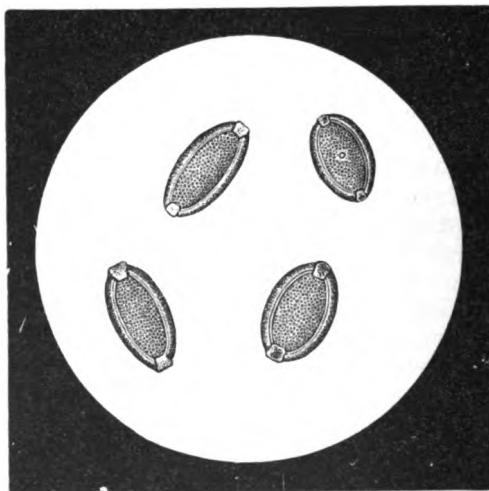



Fig. 40. — Uova di *Trichocephalus dispar* (sec. Eichhorst). Ingr. 275 d.

teri. Se questo parassita è molto numeroso cagiona nell'ospite dei fenomeni tossici.

f) La *Trichina spiralis* (Owen). Il maschio ha una lunghezza di 1,4-1,6 millimetri, e una larghezza di 0,04 mm.; la femmina è lunga da 3 a 4 mm. e larga 0,06 mm., ha un orificio genitale femminile anteriore. L'estremità posteriore del maschio ha due piccole eminenze coniche: cloaca terminale. La trichina vive sessuata nell'intestino tenue dell'uomo e di molti animali. I maschi muoiono poco dopo l'accoppiamento; una parte delle femmine, vivipare, attraversa la mucosa dell'intestino e si trova anche nelle ghiandole mesenteriche: un'altra parte muore e viene espulsa con le feci. Gli embrioni

nati da poco vengono trasportati dalla corrente linfatica e arrivano al sangue, da dove emigrano nelle fibre muscolari striate (Virchow) e nel tessuto connettivo intermuscolare. Dal momento dell'infezione alla penetrazione nei muscoli decorrono circa 10 giorni. Le trichine che rimangono nell'intestino

Fig. 41. — *Trichine* muscolari incapsulate (calcificate) (sec. Heller). Ingr. 80 d.

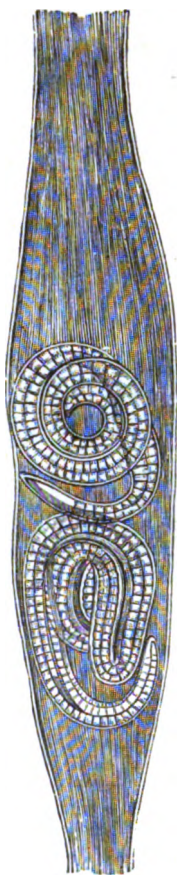



Fig. 42. — Fibra muscolare isolata con due *Trichine*. Tubo del sarcolemma dilatato (sec. Heller). Ingr. 800 d.

producono, secondo i calcoli fatti, in 7 settimane, che è il loro periodo ordinario di vita, da 8 a 10000 embrioni.

I giovani parassiti arrivati ai muscoli si dispongono a spirale, e appaiono circondati da una sostanza granulosa; intorno a loro si forma una capsula allungata ai poli, che prende origine probabilmente dall'alterato sarcolemma della fibra muscolare e che gradatamente s'ingrossa stratificandosi. L'asse longitudinale della capsula, lunga circa 0,4 mm., larga 0,25 mm., decorre, per solito, parallelo a quello delle fibre muscolari. Alle due estremità della capsula si formano alcune cellule adipose, e, dopo parecchi mesi, abbondanti granuli di sali calcarei.

Le Trichine così incapsulate possono vivere degli anni. Le Trichine muscolari penetrano coi cibi nello stomaco, dove il succo gastrico scioglie la loro capsula ed esse ne escono, e dopo pochi giorni crescono a maturità sessuale e si sono trasformate in Trichine intestinali. Si accoppiano, come si è già detto, e dopo 5 giorni le femmine partoriscono. L'infezione incomincia quindi circa 7 giorni dopo la ingestione della carne trichinosa.

L'animale ospite d'elezione della trichina sarebbe il topo, che poi infetta i majali che lo mangiano. L'infezione può avvenire anche da majale a majale. La *trichinosi* è una malattia molto diffusa, specialmente nei paesi dove si fa grande uso di carne suina cruda.

Alcuni animali (uccelli) ne vanno immuni. Pare che nel sangue dei malati circoli un veleno prodotto dalla Trichina, e così si spiegherebbero i fenomeni clinici di questa malattia, e le alterazioni degenerative del fegato e del rene.

g) L'*Anchilostoma duodenale* o l'*Uncuiaria d.* (Dubini) ha forma di spirale. I maschi, più sottili, con estremità posteriore ampia, con incurvature

Fig. 43. — *Anchylostoma duodenale*: a sinistra il maschio, a destra la femmina (grand. naturale).

Fig. 44. — Uova di *Anchylostoma duodenale* tolte dalle feci umane (sec. Bugnion).

angolari, hanno una lunghezza di 6-8-10 mm.; le femmine, diritte o leggermente incurvate, più grosse, sono sempre più lunghe di qualche millimetro.

Nell'intestino umano, dove vive l'Anchilostoma, le femmine sono più numerose dei maschi, raggiungendo talvolta la proporzione di 6 ad 1. L'apertura boccale è fornita di 6 uncini chitinosi.

Il guscio delle uova, lunghe 44-65 μ, larghe 23-40 μ, è chiaro, il contenuto bruno. Le uova con guscio sottile sono deposte già segmentate, sono numerose nelle feci, si sviluppano fuori del corpo in larve rabdiformi.

Lo si ritrova non solo nel duodeno, ma più spesso ancora nel digiuno: si attacca alla mucosa, ne succhia il sangue; le femmine con maggior veemenza dei maschi e rendono anemico l'ospite. Così si forma *l'anemia da anchilostoma* conosciuta sotto il nome di anemia del Gottardo, perchè comune agli operai che lavoravano in quella galleria, o sotto l'altro di cachessia dei minatori (Perroncito), o di anemia dei fornaciai, o di clorosi tropicale degli egiziani. Fu studiata specialmente dal Perroncito e dal Concato. È molto probabile, che l'anchilostoma produca un veleno, che danneggia il sangue.

Le feci contenenti le uova sono quelle che trasmettono l'infezione.

h) L'*Ascaris lumbricoides* è noto fin dall'antichità: l'*elminte* dei greci. È un verme lungo, a spirale, di colore roseo. Il maschio è più sottile, misura

in lunghezza circa 20 cm.; la femmina, che ha una evidente apertura sessuale, da 20 a 30 cm.

Il maschio ha l'estremo posteriore, provvisto di cloaca, alquanto incur-

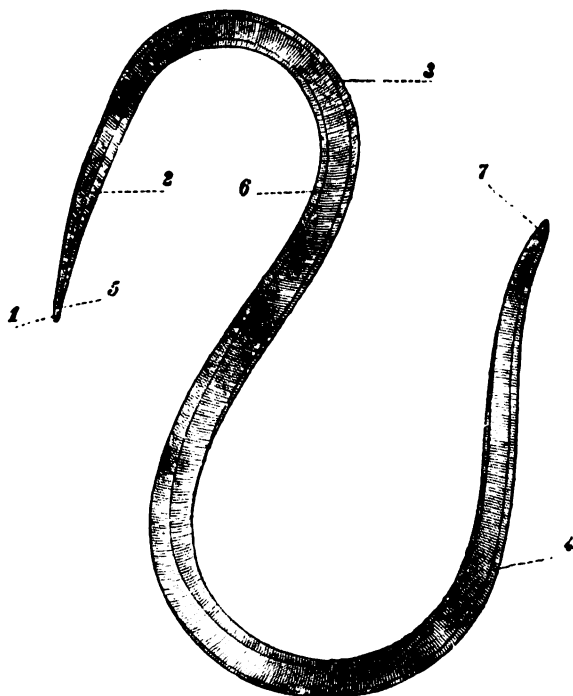



Fig. 45. — *Ascaris lumbricoides*: femmina.

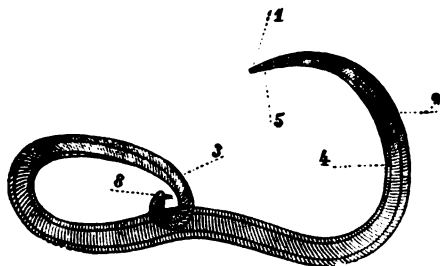



Fig. 46. — *Ascaris lumbricoides*: maschio. Grandezza naturale.

1. Estremo cefalico; 2. Linea addominale; 3. Linea laterale sinistra; 4. Linea laterale destra; 5. Poro escretorio; 6. Apertura genitale; 7. Estremità caudale della femmina, con apertura anale; 8. Estremità caudale del maschio, con apertura dolla cloaca e spicula.

vato verso la parte addominale. Il corpo del verme è distinto da solcature trasversali e da 4 strie longitudinali. L'estremità cefalica è a bottone. Havvi apertura anale. Le uova ovali, con guscio resistente scuro e provvisto di sporgenze, hanno una lunghezza di 0,05 o 0,06 mm.: sono per lo più ospiti dell'intestino tenue dell'uomo e del porco.

Gli embrioni, chiusi nelle uova, si possono conservare a lungo viventi, e introdotti con gli alimenti nell'intestino, vi si sviluppano rapidamente.

i) L'***Ascaris mystax canis et felis***. è più piccolo del precedente (4-11 cm.).

l) L'***Oxyuris vermicularis***. Il maschio è lungo fino a 5 mm., ha l'estremità posteriore molto sottile, arrotolata in direzione della superficie addominale.

La femmina adulta è più lunga ed arriva fino a 12 mm.; ha la estremità posteriore più sottile; quella cefalica ha nei due sessi l'aspetto di una capocchia di spillo.

Le uova, ovali, con guscio trasparente, contengono una sostanza granuosa, e dei nuclei. Esse hanno una lunghezza di 0,052 mm. e sono larghe 0,024 mm.

Penetrano per varii veicoli nello stomaco, dove per effetto del succo ga-

Fig. 47. — *Oxyuris vermicularis*. A sinistra la femmina (grand. nat.).

Fig. 48. — Uova di *Oxyuris vermicularis*, tolte dai residui fecali aderenti all'ano di un ragazzo. Ingr. 270 d. (sec. Eichhorst).

strico viene sciolto il loro guscio, e ne escono gli embrioni, che si sviluppano nell'intestino tenue.

Questo verme si moltiplica rapidamente, ed è numeroso in tutto l'intestino, a preferenza nel retto. E così ha luogo l'infezione primaria. Gli oxiuri presto divengono sessuati, e accoppiatisi, le femmine passano nel cieco e nelle altre sezioni intestinali.

Questo sviluppo diretto, senza ospite intermedio, è stato dimostrato, in sè stesso, dal Grassi e poi confermato da altri.

Non solo le uova escono con le feci, ma anche i vermi adulti emigrano dal retto. Nell'uomo è frequente la autoinfezione. I disturbi locali prodotti dal parassita sono di natura infiammatoria.

Oltre questi vermi vennero trovati qualche rara volta nell'intestino umano dei *Gordiidi*, vermi filiformi, che allo stato adulto vivono nelle acque, mentre giovani sono parassiti degli insetti.

D. — Gli acantocefali.

Sono vermi cilindrici lunghi e stretti; hanno una proboscide trombiforme protrattile, provvista di uncini; mancano di aperture boccale e anale. I sessi sono separati. Dall'uovo nasce una larva provvista di uncini che diviene parassita nel tessuto di artropodi, dove si sviluppa il piccolo acantocefalo; questo diviene adulto nell'intestino di un vertebrato, il quale se ne infetta divorando il primo ospite (Emery).

Il genere *Echinorhyncus* vive adulto in animali acquatici. La larva del *Gigantorhyncus gigas*, comune nel porco, vive nelle larve sotterranee di diversi *Coleotteri lamellicorni* e particolarmente del maggiolino.

Il *G. moniliformis*, frequente nei topi, vive nell'uomo in Sicilia (Grassi e Calandruccio). La sua larva si sviluppa in un coleottero — *Blaps obtusa* — (Grassi).

E. — Gli anellidi.

A questa classe appartiene la sanguisuga usuale — (*Hirudo medicinalis*). — Con la bocca triangolare, che sta in fondo ad una ventosa anteriore a forma di cucchiaio, con tre mascelle armate di minuti e acuti denti (80 per mascella), ferisce la pelle, succhia il sangue, mercè l'azione della muscolatura faringea, che agisce come pompa. Il sangue succhiato non si coagula causa l'azione della sua saliva. Dopo un pasto abbondante la sua digestione dura molti mesi.

F. — Gli artropodi.

Fra gli artropodi sono parassiti dell'uomo gli *Aracnidi* e gli *Insetti*.

a) *Gli Aracnidi* hanno, quali parassiti temporanei dell'uomo e degli animali, i seguenti rappresentanti nell'ordine degli *Acari*: la larva dei *Trombidium* detta *Leptus autumnalis*, che vive nei paesi tropicali ed è parassita temporaneo dell'uomo; il *Tetranychus molestissimus*, molestissimo davvero, nell'America del Sud; il *Pediculoides ventricosus*, il quale vive in qualche paese sui foraggi e tormenta anche l'uomo; il *Pulex gallinae* (*Dermanyssus avium*) che provoca nell'uomo una dermatosi; l'*Argas reflexus* e l'*Argas persicus* che, mordendo, determinano una infiammazione della cute e varie specie di *Zecche*, che succhiano il sangue.

L'*Acaro della scabbia* o *Sarcoptes scabiei*, che determina l'eczema cutaneo, si vede appena ad occhio nudo quale nodulino irregolarmente rotondo, grigio trasparente, viene levato dal cunicolo cutaneo da lui scavatosi nell'epidermide. Le femmine sono più lunghe (0,27-0,45 mm.) e più larghe (0,20-0,35 mm.) dei maschi. Al microscopio ha la forma riprodotta nella fig. 49. La femmina fecondata scava il cunicolo negli strati profondi dell'epidermide, dove depone le uova.

Queste hanno una forma ovale, allungata, sono lunghe 0,16 mm, larghe 0,11 mm. Le larve, che hanno sei gambe, perforato il guscio, stanno negli strati superficiali dell'epidermide, dove in pochi giorni si fanno adulte. In meno di 10 giorni ha luogo lo sviluppo completo dallo stato larvale a quello di acaro adulto.

L'*Acaris* o *Demodex* o *Limonea folliculorum* si annida qualche volta nei follicoli sebacei del pelo dell'uomo (vedi fig. 50).

Il *Pentastoma denticulatum*, ossia la larva del *Linguatula taenioides*, si trova pure nei cadaveri umani, distribuito nei vari organi.

b) Gli Insetti. Fra questi i più noti parassiti dell'uomo, sono: il Pidocchio del capo, delle vestimenta e quello del pube: la Cimice, *Cimex lectularius*, la

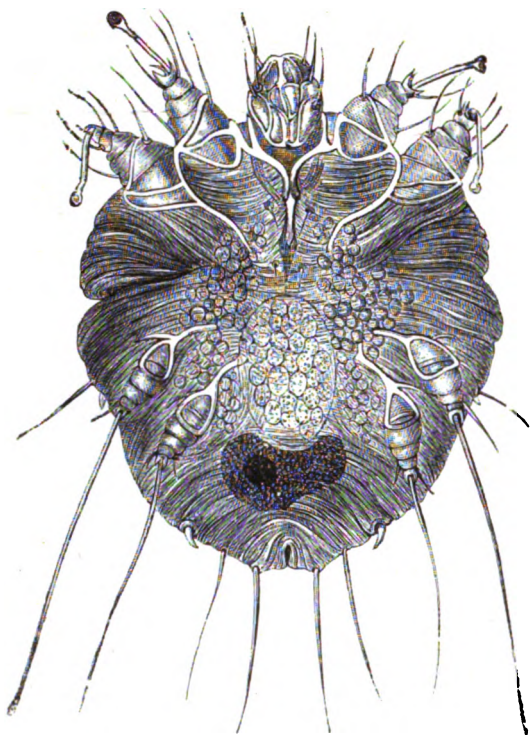



Fig. 49. — Femmina adulta dell'*Acaro della scabbia*, cogli organi genitali maturi, veduta dal lato dell'addome. Ingr. 300 volte. Da Kaposi.

Fig. 50. — *Acaro follicolare* (ingrandito). (Secondo Küchenmeister).

Pulce comune, *Pulex irritans*, e la Pulce della sabbia (*Pulex* o *Sarcopsyla penetrans*) ed altri generi di ben secondaria importanza.

Alcuni artropodi sono, come abbiamo visto, essi stessi causa di malattia, altri invece rappresentano un *mezzo di trasmissione all'uomo e agli animali di germi infettanti* di natura vegetale o animale.

Così, ad esempio, le osservazioni dirette e le ricerche sperimentali dimostrano che il bacillo del carbonchio viene comunicato all'uomo dalle *Mosche*, e che quello della peste bubbonica viene ingerito dalle mosche, nelle quali esso non perde la sua virulenza. Anche altri insetti possono divenire veicoli di trasmissione della peste. Il colera asiatico viene comunicato direttamente all'uomo da insetti infetti, o indirettamente con gli alimenti contenenti il vibrione colerigeno il quale venne ivi deposto da insetti (mosche).

Le mosche possono trasmettere il germe della tubercolosi, quello del tifo addominale, quello dell'oftalmia egiziana, e non pochi altri agenti infettivi.

Si è detto più sopra che le *Zanzare*, succhiando il sangue di persone infette dalla Filaria, vengono invase da larve che nel loro corpo svolgono il proprio ciclo evolutivo, e così anche nella diffusione della malaria hanno una grande importanza le zanzare, fatto di cui avremo l'opportunità di discorrere più tardi (vedi *Malattie da infezione*).

Anche altri germi vengono diffusi nell'ambiente o direttamente trasmessi all'uomo dalle Zecche o Mosche, Pulci, Cimici e da altri Artropodi.

Appunti bibliografici.

Intorno ai parassiti animali vegganai i trattati seguenti:

LEUKART, *Die Parasaiten des Menschen und die von ihnen herrührenden Krankheiten*, Leipzig, 1879.

ZÜRN, *Die Thierischen Parasiten auf und in dem Körper unserer Haussäugethiere, sowie die durch erstere veranlassten Krankheiten, deren Behandlung und Verhütung*, Weimar, 1882.

PERRONCITO, *I parassiti*, Torino, ultima edizione.

KÜCHENMEISTER, *Die Parassiten des Menschen*, Leipzig, 1888.

BLANCHARD, *Traité de Zoologie médicale*, 1889-1890.

NEUMANN, *Traité des maladies parassitaires non microbiennes des animaux domestiques*, Paris, 1892.

RAILLIET, *Traité de zoologie médicale et agricole*, Paris, 1893.

BRAUN, *Die Thierischen Parassiten des Menschen*, Würzburg, 1895.

PEIPER, *Thierischen Parassiten des Menschen*, Wiesbaden, 1897.

MINGAZZINI, *Zoologia medica*, Roma, 1898.

EMERY, *Compendio di zoologia*, Bologna, 1899.

Vedi inoltre:

BIZZOZERO, *Microscopia clinica*, Milano.

Letteratura generale sui protozoi.

PFEIFFER L., *Die Protozoen als Krankheitserreger*, Ediz. 1891. — *Die Protozoen als Krankheitserreger, Nachträge*, 52 figure nel testo, Jena, 1895.

LE DAUTEC et BERARD L., *Les sporozoaires et particulierement les coccidies pathogénes*, Paris, 1896.

RIECK, *Ueber Sporozoen als Krankheitserreger* (riassunto utile), Deutsche Thierarzt. Wochenschr., 1897.

DELAGE et HÉROCCARD, *Traité de zoologie. — La cellule et le protozoaires*, Paris, 1897.

LÜHE, *Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung*, Jena, 1900 (contiene tutta la letteratura sull'argomento).

Sulle coltivazioni di alcuni Protozoi vedi le pubblicazioni di CELLI e dei suoi allievi negli *Annali d'Igiene* dell'Istituto di Roma.

GORINI, *Istituto d'Igiene di Pavia*, 1896.

SCHARDINGER, *Centralbl. f. Bakt.*, Vol. 19,

BEYERINCK, *Centralbl. f. Bakter. Abth.*, I, 1897.

SCHUBERT, *Hygienische Rundschau*, 1897.

RÄTZ, *Tierische Parassiten als Krankheitserreger bei Tieren*. Ergebnisse der allg. Aethiologie, 1896 (contiene la letteratura).

Intorno ai Trematodi vedi:

MOSLER u. PEIPER, *Thierischen Parassiten*, Nothnagel's spez. Pathol. u. Therapie, Vol. VI.

BOSTROEM, *Ueber Distoma hepaticum bei Menschen*, Deutsche Arch. f. klin. Med. Vol. XXXIII.

WINOGRADOFF, *Ein neues Distomum aus der mensch. Leber*, 1892-1893.

SONSINO, *Bilharzia haematobia*, Centralbl. f. Bakt. u. Parassit., Vol. XIV, 1893.

LEUKART, *Zur Entwickelungsgeschichte des Leberegels*, Archiv f. Naturgesch. 1882.

THOMAS, *Quart. journ. micr. sc.* T. XXIII.

RÜTIMEYER, *Ueber Bilharzia haematobia*, Mitteilungen aus kliniken u. med. Instituten der Schweiz, Heft 12.

BROCK, *Journal of Path. and Bact.*, 1893.

Intorno ai Cestodi vedi:

BLANCHARD, *Traité de zoologie méd.*, Paris, 1889-90.

BRAUN, *Helminthol. Notizen*, Centralbl. f. Bakt. u. Parassitenk., Vol. XIV.

GRASSI e ROVELLI, *Centralbl. f. Bakt. u. Parassit.*, Vol. V.

GRASSI, *Ibid.*, Vol. II, III, IV. — *Taenia flavopunctata Weinl. etc.* Atti R. Accademia delle Scienze, Torino, Vol. XXIII.

LEUCKART, *Die Menschl. Parassiten*, Vol. I, 2.a edizione.

PARONA, *Taenia flavopunctata*, Giornale della R. Accademia Medica di Torino, Vol. XXXII.

PERRONCITO, *Taenia mediocanellata*, Centralbl., f. Bakt. u. Parasiten, Vol. XV.

Sulla Anemia perniciosa prodotta dal *Bothrioc. lat.* vedi WLAJEW, *Allg. Med. Centralzeitung*, 1894.

La letteratura sulla *Taenia echinococcus* è molto abbondante e si trova ricordata nel trattato già citato del BRAUN. Un libro utile è pure quello più antico del NEISSER, *Die Echinokokkenkrankheiten* (Le malattie da Echinococco), Berlino, 1877. Negli Archivi di Virchow (Vol. 79, 118, 119, 141) si trovano molte pubblicazioni sull'argomento in parola:

Intorno ai Nematodi vedi:

SCHEIBER, *Virchow's Archiv*, Vol. CXXXII.

PEIPER, *Centralbl. f. klin. Med.*, Vol. CXXXII.

LINSTOW, *Internat. Monatsschr. f. Anatomie u. Physiolog.*, Vol. XIII (sui veleni degli elminti).

Sull'*Anguil. intestinalis:* NORDMAND, *Comp. rend. Ac. de Sciences*, 1876.

LEUCKARDT, *l. c.*

GRASSI e SEGRÉ, *Rendiconti della R. Accad. Lincei*, 1887.

Filaria medinensis: BRAUN, *l. c.*

Filaria sanguinis: MANSON, London 1883. *The Lancet*, 1891, Vol. I. — *Congres of Hygiene and Demogr.*, London 1891, Vol. I, 1893.

SONSINO, *Giornale della R. Accademia di Torino*, 1899.

Trichocephalus dispar: KÜCHENMEISTER u. ZÜRN, *Die Parassiten des Menschen*, ultima edizione.

GRASSI, *Centralbl. f. Bakt. u. Paras.*, Vol. I, 1887.

LEUCKART, *l. c.*

MOOSBRUGGER, *Münchner med. Woch.*, 1895, N. 47.

BOAS, *Deutsche Med. Woch.*, 1895.

Trichinosis: LEWIN, *Deutsche Arch. f. klin. Med.*, Vol. XLIX (diagnostica e anatomia patologica della trichinosi).

LINSTOW, *Die Gifttiere*. Berlino 1894.

ZENCKER, *Virchow's Arch.*, Vol. XVIII. — *Archiv f. klin. Mediz.*, Volume I e VIII.

NONNE u. HOEPFNER, *Zeitsch. f. klin. mediz.*, Vol. XV.

SONDAKEWITSCH, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1892.

VOLKMANN, *Ziegler's Beiträge*, 1894.

Ankylostoma: GRASSI e PARONA, *Annali univ. di med.*, 1879.

GRASSI, *Arch. per le scienze med.*, Vol. 3.

PERRONCITO, *Compt. rendu*, 1882 e *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1881.

LÖBKER, *Die Ankylostomiasi und ihre Verbreitung*, Wiesbaden 1896 (in questo libro trovasi raccolta quasi tutta la letteratura sull'Anchilostomiasi).

Ascaris lumbr. La letteratura trovasi nei trattati più sopra citati, e nel lavoro del HUBER, *Bibliographie der klin. Helmintologie*, München 1895.

Per gli altri parassiti vedi i trattati di *Zoologia medica* più volte citati:

Riescirà utilissima la lettura della seguente recentissima pubblicazione:

NUTTALL, *La importanza degli insetti, degli aracnidi (ixodes) e dei miriapodi nella trasmissione delle malattie infettive dell'uomo e degli animali, dovute ai bacteri ed ai parassiti animali*, Hygienischen Rundschau, 1899. In questa monografia viene ricordata quella specie di *Zecca* che è il parassita trasmettitore di una malattia parassitaria dei bovini, la *febbre del Texas*, causata da un microbio che vive nei globuli rossi del sangue.

PARTE III *).

Patologia cellulare

CAPITOLO I.

Costituzione del protoplasma.

Caratteri morfologici del protoplasma. — Monomorfia o polimorfia del protoplasma? — Teorie monomorfistiche sulla struttura del protoplasma: teoria reticolare, teoria alveolare, teoria granulare. — Critica di queste varie teorie. — Teoria dell'omogeneità apparente del protoplasma. — Struttura fisico-chimica del protoplasma. — Componenti chimici del protoplasma: componenti fondamentali, componenti accessori. — Proprietà microchimiche del protoplasma e di altri elementi cellulari: reazioni microchimiche del protoplasma vivente, proprietà microchimiche dei protoplasmi morti.

Col nome di *protoplasma* [1]) si designa la sostanza che fondamentalmente costituisce tutti gli esseri viventi, ed alla quale sono dovute le funzioni della vita. Se la vita è un modo di apparire della energia universale, il protoplasma è il substrato di materia per cui si rendono possibili le trasformazioni delle energie, nelle quali appunto la vita stessa consiste.

A. — Caratteri morfologici del protoplasma.

Anche ad un esame superficiale, il protoplasma ci si presenta con caratteri morfologici presso a poco eguali in tutte le cellule, sia che queste appartengano ad organismi animali, sia che costituiscano delle piante. Esso è una sostanza molle, quasi gelatinosa, più o meno trasparente, dotata di un certo grado di rifrangenza. L'esser costituito in massima parte di sostanze pro-

---

*) La parte terza venne scritta interamente dal Prof. Gino Galeotti, che nell'Istituto di patologia generale di Firenze si occupò lungamente di studi citologici Le linee generali di questa parte furono stabilite di comune accordo. A. L.

[1]) πρῶτος = primo; πλάσμα (da πλάσσω) = ciò che si foggia.

teiche, fa sì che l'aspetto macroscopico del protoplasma non differisca in genere da quello delle sostanze proteiche stesse.

Ma più che i caratteri macroscopici, ci interessa di considerare i caratteri microscopici del protoplasma, e principalmente dobbiamo prendere in esame le questioni che si riferiscono alla struttura di esso.

I. — *Monomorfia o polimorfia del protoplasma?*

Questo problema, posto fin dalle prime origini delle ricerche istologiche sui tessuti, si può tradurre così: la sostanza vivente, che fondamentalmente costituisce le cellule animali e vegetali, ha ovunque una identica struttura, ovvero questa struttura varia a seconda delle varie specie di cellule?

Le osservazioni a fresco (le uniche veramente attendibili), fatte sopra una grande quantità di cellule, avrebbero dovuto fare concludere per la polimorfia del protoplasma. Specialmente negli organismi inferiori (plasmodi, mixomiceti) si distinsero, fino dai tempi di Pringsheim (1854), diversi strati di protoplasmi differentemente costituiti: uno strato esterno al tutto omogeneo, l'altro interno, granuloso, mobile.

Le ricerche di Pfeffer sulle cellule vegetali condussero alla descrizione di granuli, di filamenti, di vacuoli entro lo strato di protoplasma che costituisce una porzione delle cellule vegetali stesse, e nelle cellule degli animali superiori, sia libere (leucociti), sia appartenenti a tessuti esaminati a fresco; dopo aver dissociato questi in liquidi indifferenti, si riconobbero una quantità di elementi, diversi per forma e per proprietà ottiche.

Tuttavia questi reperti non bastarono a concludere in favore della polimorfia del protoplasma, e specialmente gli autori più recenti (di cui le teorie sono oggi soltanto monomorfistiche), li interpretarono in un modo speciale, prendendoli talvolta come esempi di strutture particolari, talvolta come organi cellulari, differenziatisi a spese del protoplasma, talvolta come inclusioni di diversa natura. Vedremo come infatti queste ultime spiegazioni siano in gran parte accettabili.

Quali sono le ragioni di queste tendenze monomorfistiche degli istologi? Esse sono principalmente due: da un lato la constatazione dell'identità nelle funzioni elementari del protoplasma in tutti gli esseri ha spinto ad affermare una uniformità di struttura del protoplasma stesso, poichè si è sempre implicitamente ammesso, che le funzioni vitali dipendano essenzialmente dalle strutture della sostanza vivente. Dall'altra parte vi è da considerare la tendenza, comune a tutti gli investigatori, di ridurre gli oggetti che si studiano alle *minime unità*. Fino al tempo di Brücke i biologi si contentarono di considerare le cellule come le ultime unità biologiche, come gli *organismi elementari*, ma poi Brücke stesso cominciò ad accennare alla possibilità, che questi organismi elementari vadano ricercati in forme più piccole, da aggruppamenti delle quali risulterebbero le cellule. Tale idea si è andata poi svolgendo fino a raggiungere una più esatta espressione nella ipotesi di Altmann, che esporremo tra poco.

II. — *Teorie*[1] *monomorfistiche sulla struttura del protoplasma.*

1.° *Teoria reticolare.* — Una delle più antiche teorie sulla costituzione del protoplasma è quella di Heitzmann e Fromman, i quali ammisero che il protoplasma fosse costituito da una sostanza fondamentale, composta di filamenti intrecciantisi e da un liquido che ne imbevesse gli interstizi. Da questa teoria poco si allontana Flemming, il quale ammette nel protoplasma una sostanza filamentare (*massa filare* o *mitoma*[2]) e una sostanza intermedia (*massa interfilare* o *paramitoma*). Flemming differisce dai due autori sopra citati in quanto che egli ammette, che gli elementi essenziali, le fibrille, mai si anastomizzino fra loro.

2.° *Teoria alveolare.* — Bütschli ha fondato una teoria speciale sulla costituzione del protoplasma, stabilendo dei confronti tra gli aspetti morfologici osservati in alcune cellule, e quelli presentati da certe miscele di sostanze inerti. Mescolando alcuni olii piuttosto spessi con soluzioni acquose di carbonato potassico, di zucchero di canna, ecc., si ottengono delle emulsioni che, osservate al microscopio, mostrano un aspetto spumoso: si vedono cioè goccioline piccolissime, separate da sottili lamelle di olio, le quali lamelle sembrano costituire degli alveoli speciali. Nel protoplasma vivente si avrebbe (secondo Bütschli) una sostanza lamellare, che costituirebbe degli alveoli piccolissimi, simili alle cellette dei favi delle api, e questi alveoli sarebbero riempiti di liquidi speciali. Questa opinione ha trovato un appoggio nelle esperienze di Quincke, il quale osservò in goccie di emulsioni, simili a quelle sopra accennate, dei movimenti che potevano paragonarsi a quelli delle amebe, e dopo ciò si è voluto spiegare il meccanismo dei movimenti ameboidi, tenendo conto delle azioni fisico-chimiche, che si svolgono in consimili emulsioni.

3.° *Teoria granulare.* — Il Maggi alcun tempo addietro, partendo dal concetto che le cellule non siano i veri organismi elementari, ammise che il protoplasma fosse costituito da elementi assai piccoli, aventi in generale aspetto di granuli e ad essi dette il nome di *plastiduli*. Altmann, indipendentemente dal Maggi, espresse analoghi concetti, ammettendo che tanto il carioplasma, quanto il citoplasma fossero costituiti da granuli piccolissimi; che questi dovessero considerarsi come i veri organismi elementari di tutti gli esseri viventi; che questi granuli, a cui dette il nome di *bioblasti*, fossero tutti uguali, finchè il protoplasma è isotropo; e che dessero, mediante speciali trasformazioni, origine a tutti i prodotti della differenziazione cellulare ed anche ai prodotti delle speciali attività metaboliche delle cellule stesse.

---

[1]) Come Flemming giustamente osserva, la parola *teoria*, sebbene tutti gli autori la adoperino, è male usata, allorchè si tratta, come in questo caso, di semplici ipotesi o d'enunciati basati sopra un ristretto numero di osservazioni. Flemming propone di usare la parola *Lehre*, ma noi, a cui questa parola (che nella traduzione suona *dottrina*) non offre un significato equivalente a quello che essa ha in tedesco, conserveremo la parola teoria, che però deve esser accettata con la riserva che ora abbiamo esposto.

[2]) μίτος = filo.

III. — *Critica di queste varie teorie.*

Tutte queste teorie hanno un difetto fondamentale: ognuna di esse rappresenta una generalizzazione di fatti singoli, osservati in un numero più o meno grande di casi. Per questa ragione si comprende, come ogni autore possa portare con facilità fatti e argomenti in appoggio alla propria teoria e contro le altre. Troppo lungo sarebbe il riportare questi argomenti, i quali hanno servito alle discussioni delle teorie sulla costituzione del citoplasma, e senz'altro rimandiamo il lettore ai singoli lavori, citati nell'indice bibliografico in fondo a questo capitolo.

Come vedremo in seguito, è certo che in alcune cellule si possono osservare abbondantissime fibrille che si intrecciano o no tra loro (cellule nervose, cellule connettivali, cellule muscolari); che in altre cellule il protoplasma è come traforato da vacuoli, così piccoli e fitti da dare alle cellule stesse un aspetto spugnoso (cellule di talassicolla, foraminifere, cellule che secernono liquidi); che in altre cellule il citoplasma è riempito di granuli più o meno abbondanti (cellule pigmentifere, cellule secernenti); ma dalle osservazioni di questi vari casi non si può concludere nulla sopra una costituzione generale del protoplasma, specialmente perchè si può dimostrare che questi vari elementi — fibrille, vacuoli, granuli — sono particolari prodotti di differenziazione e di elaborazione del protoplasma stesso. Inoltre se lo esplicarsi delle funzioni elementari del protoplasma fosse necessariamente collegato a queste strutture particolari — fibrillare, alveolare, granulare — se tali strutture avessero pel protoplasma una importanza essenziale, non si dovrebbero allora conoscere casi, in cui mancassero assolutamente fibrille, alveoli o granuli; ma ciò non avviene, ed esistono in gran numero cellule, delle quali il protoplasma non si può, con alcun mezzo di osservazione, riportare ad alcuno dei tipi speciali sopradescritti.

Inoltre è certo che i processi istologici, che si usano per rendere le cellule più adatte ad una delicata osservazione, alterano sovente il protoplasma stesso, e talvolta le fibrille o gli alveoli o i granuli possono essere prodotti artificiali, determinati specialmente dall' azione dei fissatori [1]. Quindi è certo che non si possono tenere come conclusive, per riguardo alle particolarità strutturali dei protoplasmi delle singole cellule, se non le osservazioni a fresco, fatte su elementi ancora viventi e mantenuti in liquidi perfettamente isotonici.

IV. — *Teoria dell'omogeneità apparente del protoplasma.*

Pur riconoscendo la necessità di ammettere una struttura del protoplasma che risponda, in tutti gli esseri viventi, ad un tipo unico, fondamentale, non v'è bisogno per questo di affermare che essa debba rivelarcisi con la osservazione microscopica. Il protoplasma, che con i più potenti in-

[1]) Su questo proposito il Fischer ha pubblicato un libro, il quale, sebbene ricco di preziose osservazioni e utile per i consigli che dà, di star in guardia nell'apprezzare i fatti morfologici che si riscontrano in elementi fissati e colorati, ha tuttavia il difetto di infondere uno scetticismo che a parer nostro è esagerato.

grandimenti microscopici appare omogeneo, possiede certamente una complessa ed ordinata architettura di elementi fondamentali, se non eguali, analoghi per tutti i protoplasmi. Anche i cristalli minerali, per esempio, appaiono come elementi omogenei, eppure li sappiamo costituiti di gruppi di particelle, regolarmente disposte secondo un piano fisso e costante per le diverse sostanze.

Una tale opinione fu già espressa da Kölliker, e fu da Nägeli svolta in modo più particolareggiato, sebbene assolutamente teorico. Nägeli afferma che il protoplasma è costituito da unità morfologiche, invisibili, che egli chiama *micelle*. Queste sono composte da un certo numero di molecole chimiche: il protoplasma si può considerare come un aggregato di struttura cristallina, e, data la estrema piccolezza delle micelle, appare omogeneo, anche se si usano per osservarlo i più forti ingrandimenti.

Come Nägeli, anche molti altri autori, che si occuparono della struttura intima del protoplasma, ammisero in esso la esistenza di unità elementari, a cui siano da riferirsi le funzioni fondamentali della sostanza vivente, unità che non sono in alcun modo visibili. Esse ricevettero da Spencer il nome di *unità fisiologiche*, da Elsberg di *molecole plasmatiche*, da Haeckel di *plastiduli*, da De Vries di *pangene* e recentemente da Verworn di *molecole-biogeni*.

B. — Struttura fisico-chimica del protoplasma.

Le *molecole-biogeni* non sono complessi di atomi, legati tra loro semplicemente dalle affinità chimiche, come è nel caso di un corpo qualunque, chimicamente individualizzato; ma debbono invece esser considerate come gruppi di molecole chimiche e di atomi (*joni*), disposti in edifici di particolare architettura e mantenuti in uno stato di labile equilibrio, oltre che da affinità chimiche, da forze fisico-molecolari, quali sono quelle, per esempio, che stabiliscono i fatti delle soluzioni, delle dissociazioni elettrolitiche, delle emigrazioni delle molecole e dei joni, ecc.

Quindi si può dire esser la vita legata ad una speciale struttura fisico-chimica della materia, struttura che noi non conosciamo, nè forse potremo conoscere con i metodi attuali di ricerca, poichè ogni mezzo di analisi che ci sia dato di applicare al protoplasma, porta per conseguenza il rompersi dell'equilibrio suddetto, e, di fronte all'analisi, non resta che una materia morta.

Senza diffonderci in una discussione su tali questioni, raggrupperemo in forma schematica alcune considerazioni di natura ipotetica, scaturite dalle indagini sul protoplasma.

1.° La morte del protoplasma consiste soltanto nella rottura dell'equilibrio instabile di cui abbiamo parlato, ed allora alle molecole-biogeni si sostitui-

scono molecole chimiche [1]) (di proteina, di acqua, di sali, ecc.), le quali fondamentalmente non differiscono dalle molecole di tutte le altre sostanze che non hanno i caratteri della vita. Le modificazioni morfologiche e chimiche, che in ciò si producono, sono talvolta lievissime, appena apprezzabili [2]). Il passaggio del protoplasma dalla vita alla morte si può considerare come un cambiamento dello stato della materia, onde vengono rese impossibili certe funzioni, dipendenti da quello stato medesimo; come, per portare un esempio, il passaggio di un sale dallo stato cristallino allo stato amorfo importa la perdita di certe proprietà (p. es., quella di trasmettere la luce o l'elettricità in determinati modi e secondo determinate direzioni), per le quali il cristallo si distingueva, senza che perciò cambi la costituzione chimica della sostanza.

2.° Si è detto che le molecole-biogeni sono in uno stato di equilibrio labile, il quale è appunto necessario, affinchè siano possibili quelle rapide e automatiche disintegrazioni e reintegrazioni, che formano la proprietà caratteristica della sostanza vivente. La molecola-biogene possiede una somma considerevole di energia totale, in parte esistente allo stato potenziale nelle molecole altamente endotermiche (sostanze proteiche), che ne sono il costituente principale, in parte esistente allo stato attuale e sprigionata da atomi soggetti a moti oscillatori [3]). Tali vibrazioni si trasmettono alle molecole

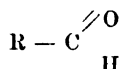
---

[1]) Pflüger fin dal 1875 ha posto in evidenza la sostanziale diversità che esiste tra la *albumina viva*, costituente il protoplasma, e l'*albumina morta*. Egli già fin da allora ammise che tale differenza consiste in questo, che gli atomi dell'albumina morta si trovano in uno stato di equilibrio stabile, mentre quelli dell'albumina viva costituiscono un insieme estremamente labile.

Il fatto fondamentale per ammettere questa differenza è, secondo Pflüger, questo: che dalle decomposizioni fisiologiche della albumina viva resultano prodotti azotati (acido urico, creatina, basi allossuriche), contenenti tutti il radicale cianogeno C N, mentre da modificazioni provocate chimicamente nell'albumina morta non si possono ottenere tali composti cianici. « È quindi fuori di dubbio (dice Verworn) che il carbonio e l'azoto nelle molecole-biogeni son riuniti nel gruppo C N, radicale che manca nei corpi albuminoidi morti ».

[2]) L'unico cambiamento chimico, che avvenga nel passaggio del protoplasma dalla vita alla morte, è l'inversione della reazione, fatto che si può constatare mediante la tintura di tornasole. Il protoplasma vivente è alcalino: appena morto assume una leggera reazione acida (Schwarz).

[3]) Loew e Bokorny fanno dipendere i movimenti vibratori degli atomi, movimenti che essi ammettono avvenire entro le molecole di protoplasma vivente, dalla presenza di un gruppo aldeidico, quale elemento fondamentale della molecola protoplasmatica stessa. Questo gruppo aldeidico o *formile* è costituito da un atomo di C, da uno di O e da uno di H: al C sia unito un radicale qualunque R, occupante una valenza, mentre due altre siano saturate da O, si ottiene così per un'aldeide (di un acido monobasico) la seguente espressione:

$$R - C \begin{matrix} /\!\!/ O \\ \\ H \end{matrix}$$

Ora in questo gruppo entrano in giuoco due affinità contrarie e cioè l'affinità di O per H, e l'affinità di C per ambedue questi atomi. L'O vuole unirsi con l'H che si trova nella sua immediata vicinanza; ma le affinità di C agiscono in senso

che giungono al biogeno quali materiali nutritizi, e in queste inducono disgregazioni, onde nuova forza cinetica è generata [1]).

3.° La sostanza vivente si rigenera, e nuove molecole-biogeni vengono formate a spese dei materiali nutritizi (inerti), apportati mediante la energia cinetica dei biogeni preesistenti, i quali vivificano, assimilandosela, l'albumina passiva (Pflüger). « Queste operazioni sintetiche debbono dunque esser considerate (diremo con Bottazzi) come *endotermiche*, poichè i corpi che ne risultano posseggono più energia potenziale di quelli donde derivano. L'energia attuale, cui queste operazioni chimiche sono dovute, è principalmente l'energia luminosa (o termica) solare per le cellule vegetali. Nelle cellule animali, invece, grandissima importanza acquista l'energia termica, dalla quale in gran parte dipende il moto vibratorio, ossia l'energia propria della sostanza vivente ».

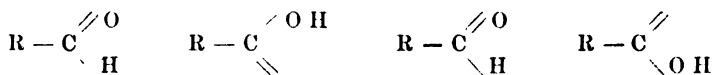
C. — Componenti chimici del protoplasma.

Non si può parlare di una costituzione chimica del protoplasma, giacchè, come abbiamo visto, il concetto espresso da questa parola non è una nozione chimica, ma piuttosto corrisponde ad un corpo definito per certe sue proprietà fisiche e morfologiche. Però possiamo prendere in considerazione i componenti chimici del protoplasma, cioè le sostanze che risultano, allorchè si sottoponga il protoplasma stesso all'analisi chimica.

Questi componenti si possono dividere in due categorie; ponendo nella prima quelli che si riscontrano *in tutti* i protoplasmi e che quindi debbono

---

contrario e così si ha, come resultato di due forze antagonistiche, un vivace movimento atomico in questo gruppo. Si potrebbe anche pensare che si verificasse sempre un giuoco di atomi, dimodochè per un intervallo di tempo infinitamente piccolo si avesse una combinazione, la quale nel momento successivo si cambierebbe nell'altra, così:

$$R-C\begin{matrix}/\!/O\\ \diagdown H\end{matrix}\qquad R-C\begin{matrix}/OH\\ \diagdown\!\diagdown\end{matrix}\qquad R-C\begin{matrix}/\!/O\\ \diagdown H\end{matrix}\qquad R-C\begin{matrix}/\!/\\ \diagdown OH\end{matrix}$$

le quali formule rappresenterebbero le varie fasi della vibrazione atomica intermolecolare.

È inutile neppure accennare al carattere assolutamente arbitrario di questa ipotesi, che è tanto meno attendibile, inquantochè la presenza di un gruppo aldeidico nella molecola protoplasmatica non è affatto dimostrata. Tuttavia ci è piaciuto riportarla quale esempio della natura delle vibrazioni atomiche che avverrebbero nelle molecole-biogeni.

[1]) Loew, informandosi alla teoria di Naegeli sulle fermentazioni, così spiega il fatto della respirazione, che è quello per cui si genera la maggior parte delle energie cinetiche, svolte dal protoplasma. « Il processo di respirazione di una cellula si può così immaginare, che le vivaci vibrazioni del protoplasma vivente vengano trasmesse, sia all'O disciolto (nei liquidi intercellulari), sia al materiale di respirazione e con ciò si allentino i legami degli atomi nelle molecole, il che conduce, con assorbimento di O, a nuovi raggruppamenti atomici: per frequenti ripetizioni di questo processo si arriva finalmente alla produzione di CO^2 e H^2O.

considerarsi come costituenti fondamentali; nella seconda altri composti, variabili per quantità, e a seconda delle varie specie di cellule che si sottopongono alla investigazione: questi composti, che potremo chiamare *accessori* o *secondari* (Kossel), rappresentano materiali nutritizi, serbati nelle cellule, o prodotti delle attività metaboliche specifiche delle cellule stesse, o sostanze da cui dipendono certe particolari funzionalità di alcune specie di cellule.

I. — *Componenti fondamentali.*

Questi sono: 1) certe sostanze proteiche di ordine assai elevato; 2) alcuni sali minerali; 3) l'acqua.

1.° *Sostanze proteiche.* — Sono le sostanze proteiche fosforate, i *nucleoproteidi* e i *nucleoglicoproteidi*, che costituiscono le parti essenziali del protoplasma (Hammarsten, Alex. Schmidt); talchè si può dire che, ove non esistono nucleoproteidi, non esiste sostanza vivente.

Vari sono i nucleoproteidi che furono isolati da differenti tessuti e specialmente dagli organi ghiandolari: alcuni di essi ricevettero nomi speciali: così l'*istofibrinogeno* di Woolridge, la *citoglobulina* e la *paraglobulina* di Alex. Schmidt, la *β-globulina* di Halliburton, il *nucleoistone* di Lilienfeld.

Bottazzi attribuisce ai nucleoproteidi una grande importanza nel chimismo delle cellule. Egli dice: « essi rappresentano in modo esclusivo la sostanza organizzata, stabile nel suo incessante modificarsi, donde scaturisce la vita; ad essi i succhi organici apportano i materiali per la loro incessante ricostituzione », e altrove [1]: « corpi straordinariamente complessi e labili sono forse essi che compiono le maravigliose operazioni chimiche, svolgentisi nell'organismo vivente ».

Altri componenti proteici del protoplasma sono certe globuline ed albumine, ma è incerto se esse entrino veramente a far parte di esso, quali costituenti essenziali o se piuttosto non debbano essere considerate quali materiali nutritizi o prodotti di disgregazione dei nucleoproteidi.

2.° I *sali minerali* che principalmente entrano nella costituzione delle cellule sono cloruri, solfati, fosfati e carbonati di sodio, di potassio, di calcio e di magnesio.

Tutti questi sali, e specialmente i loro joni metallici, hanno funzioni importantissime, sia nella costituzione delle molecole protoplasmatiche, sia quali elementi necessari per il metabolismo della sostanza vivente: ad esempio il sodio fungerebbe da *trasportatore delle proteine*, perchè le sue combinazioni con le sostanze proteiche sono solubili e diffusibili; il potassio invece, dotato prevalentemente di proprietà anaboliche, fisserebbe i gruppi proteici nel protoplasma stesso. Talchè, secondo Bottazzi, certi fenomeni metabolici potrebbero interpretarsi come doppie sostituzioni tra le combinazioni Na-proteiche circolanti e le combinazioni K-proteiche fisse nelle cellule.

Il calcio è indispensabile a tutti gli esseri viventi e basta sottrarre dal

---

[1]) *Sulle proprietà dei nucleoproteidi*, Rendiconti della R. Acc. dei Lincei, Volume VIII, serie 5, pag. 100.

protoplasma (mediante l'acido ossalico) gli joni di Ca o immobilizzarli (mediante il citrato sodico, Sabbatani), perchè si verifichino alterazioni nella costituzione delle proteine (incoagulabilità del plasma sanguigno e muscolare, del latte, ecc.), nel metabolismo delle cellule, e nelle funzioni di cui le cellule stesse sono capaci.

3.º *Acqua.* — Essa è contenuta nel protoplasma in ragione del 75 per cento. Sta ad imbevere le sostanze proteiche, le quali si trovano appunto in uno stato di soluzione colloide.

Secondo Nägeli l'acqua si trova nei corpi organizzati in tre stati differenti: *acqua di costituzione*, che è quella che sta unita alle molecole proteiche per formare le unità protoplasmatiche, che Nägeli chiama *micelle; acqua di adesione*, che comprende le molecole d'acqua fissate per attrazione molecolare alla superficie delle *micelle; acqua di capillarità*, che riempie gli interstizi delle impalcature micellari, al di fuori della sfera di attrazione delle micelle stesse.

II. — *Componenti accessori.*

Tra questi nomineremo soltanto i principali: quali sono certi albuminoidi (*gelatina*, *elastina*, *cheratina*, *scheletina*, *amiloide*, ecc.), le *lecitine*, la *colesterina*, la *mielina*, la *cerebrina*, il *protagono*, i *grassi neutri*, gli *acidi grassi*, il *glicogene*, il *glucosio*, i *pigmenti*, ecc.

D. — Proprietà microchimiche del protoplasma e di altri elementi cellulari inclusi in esso.

Numerose ed importanti sono state le ricerche microchimiche fatte sul protoplasma vivo e morto, seguendo un numero infinito di metodi, dei quali molti hanno un notevole interesse per mettere in evidenza certe particolarità delle cellule in condizioni patologiche. Per le particolarità su questi metodi rimandiamo il lettore ai trattati di tecnica, ed intanto esporremo in modo generale i risultati più degni di nota.

I. — *Reazioni microchimiche del protoplasma vivente* [1].

Tra queste vanno notate le molteplici reazioni di Zacharias e di Schwarz, i quali hanno trattato cellule vegetali con diversi mezzi chimici ed hanno asserito che si possono distinguere in esse ben otto costituenti di differente natura, i quali hanno ricevuto i nomi di *citoplastina* (che si ritrova nel citoplasma), di *cloroplastina* e *metaxina* (proprie dei granuli di clorofilla), di *cromatina*, *linina*, *paralinina*, *pirenina* e *amfipirenina* (proprie del nucleo). Poi ricordiamo gli studi di Ehrlich (con l'indigo e il bleu di alizarina) e di Loew (con soluzioni alcaline di nitrato d'argento) che servirono a porre in evidenza i poteri riduttori del protoplasma. Infine vanno prese in conside-

[1] Come giustamente osserva Bottazzi e come risulterà anche da quello che segue, si dovrebbe, pel caso delle colorazioni, parlare di reazioni microfisiche piuttosto che di reazioni microchimiche.

razione le cosidette colorazioni vitali, sulle quali da molto tempo ferve la discussione. Ehrlich scoprì il modo di colorare i nervi negli animali viventi con le iniezioni intravenose di bleu di metilene: egli ammise che tra il bleu di metilene e la sostanza nervosa si producesse una reazione chimica, per cui il colore fosse quivi fissato e che questa reazione potesse avvenire soltanto durante la vita, anzi solo durante la più alta funzionalità delle fibre nervose.

Altri autori, fra i quali Schultze, vedendo che in cellule viventi, tenute entro soluzioni coloranti, avveniva la colorazione di alcuni granuli, ritenuti vivi e vitali nelle cellule (bioblasti), ritornarono ad ammettere le colorazioni vitali; ma altre ricerche di Martinotti, di Mosso, di Galeotti dimostrarono che queste parti colorate erano elementi inclusi nel protoplasma ed inerti (prodotti di secrezione o di parziali processi necrobiotici) e che il protoplasma vivo non si colora, perchè non permette la introduzione, nella sua compagine, di molecole estranee al suo metabolismo o dannose, e che la colorazione del citoplasma e del nucleo si effettua soltanto, allorchè è avvenuta la morte di questi elementi.

II. — *Proprietà microchimiche dei protoplasmi morti.*

1.° *Colorazioni.* — Tolto il caso del trattamento a fresco con varie sostanze coloranti, le colorazioni si fanno su cellule fissate, e per le fissazioni si usano mezzi, che talvolta non introducono alcun nuovo elemento nella composizione chimica delle cellule (calore, alcool, formalina); talvolta invece, oltre la fissazione, si ha la combinazione chimica delle proteine delle cellule con i fissatori medesimi (composti cromici, osmici, platinici, ecc.). Nel primo caso soltanto si può parlare di *colorazioni elettive* tra i componenti cellulari e le sostanze coloranti poi adoperate, nel secondo il fenomeno è complicato dalla presenza del fissatore, che in questo caso agisce da intermediario tra le proteine cellulari e le sostanze coloranti, cioè agisce come un *mordente.*

Come è generalmente noto, i componenti cellulari si dividono in *acidofili* e in *basofili* a seconda che mostrano la capacità di colorarsi *stabilmente* con colori acidi o con colori basici di anilina: inoltre per indicare che certe sostanze cellulari hanno speciali elettività verso certi colori di anilina, si applicano alle sostanze stesse gli epiteti di *eosinofile*, *safranofilè*, *indulinofile*, *fuxinofile*, ecc. [1]). Tenendo conto di queste proprietà si sono potute otte-

---

[1]) La capacità che ha un corpo di colorarsi stabilmente o no con una data sostanza colorante è un fenomeno molecolare (analogo ai fenomeni delle soluzioni in genere e delle soluzioni solide in particolare), dipendente dalle proprietà *costitutive* del corpo da colorarsi e da quelle del colorante e del solvente, veicolo del colore. Reazioni chimiche tra il corpo da colorarsi e la sostanza colorante *in generale* non avvengono.

I fatti delle colorazioni stabili o no e delle elettività sono le resultanti delle affinità reciproche tra il corpo da colorarsi e le sostanze coloranti e i diversi solventi. Si potrebbe dire, che per un dato corpo da colorarsi, per un dato solvente e per una data sostanza colorante esista un coefficiente di colorabilità, risultante da una relazione dei coefficienti di solubilità della sostanza colorante nel corpo da colorarsi e nel solvente. Da questo coefficiente (che potrebbe venire sperimentalmente determinato nei singoli casi) dipenderebbero i fatti della maggiore o minore stabilità e della elettività in una data tinzione.

nere doppie, triplici, quadruplici colorazioni, e così si è giunti a distinguere i vari elementi protoplasmatici che, sia in condizioni normali, sia in condizioni patologiche, si possono trovare nelle cellule.

Metacromasia. — Alcuni elementi cellulari si tingono con certe sostanze coloranti in un tono di colore, diverso da quello che assumono le altre parti delle cellule: si parla allora di *metacromasia*, e si è tolto profitto di questa proprietà, a fine di ottenere colorazioni differenziali, mediante una sola sostanza colorante. Alcune di queste tinzioni metacromatiche sono preziose per il riconoscimento di certe sostanze cellulari. Così la *mucina* si colora in violetto con il *bleu di metilene* o con la *tionina*, che tingono in bleu i protoplasmi cellulari; la *safranina* colora le sostanze fondamentali delle cartilagini in arancio e la mucina in giallo-rossastro, mentre i nuclei si tingono in un bel colore rosso-rosato; le granulazioni delle cosidette *Mastzellen* di Ehrlich si riconoscono bene per il colorito violetto cupo che prendono, allorchè il tessuto è trattato con i colori della serie delle tioazine. Ancora più importanti sono i fatti di metacromasia presentati dalla sostanza amiloide, ma di questi parleremo nel capitolo delle degenerazioni.

Probabilmente nella metacromasia al fatto fisico della colorazione si aggiungono reazioni chimiche tra le sostanze coloranti e gli elementi istologici.

2.° *Impregnazioni* per mezzo di composti metallici.

Alcuni componenti cellulari reagiscono veramente con certi sali metallici (in generale riducendoli) e si hanno così colorazioni specifiche, che servono a mettere in evidenza anche particelle piccolissime di alcune sostanze. Così, per esempio, sappiamo che la sostanza di cui sono costituiti i cilindrassi, riduce i sali di argento e d'oro e per azione di essi si colora in bruno o in violetto cupo; che i grassi riducono i composti osmici e quindi si colorano in nero. Disgraziatamente queste reazioni microchimiche, che dànno spesso risultati preziosissimi, non sono molto numerose; gli istologi però se ne sono serviti abbondantemente per le ricerche sul sistema nervoso.

3.° *Altre reazioni microchimiche* sono quelle che la sostanza amiloide e il glicogeno dànno con lo iodio; quelle delle sostanze contenenti ferro, mediante il ferrocianuro di potassio; quelle delle sostanze contenenti fosforo, mediante il molibdato ammonico in soluzione nitrica (Lilienfeld, Monti).

4.° *Caratteri di solubilità rilevabili al microscopio.* — Si usano spesso alcuni solventi per riconoscere la natura di certi elementi cellulari, i quali, appunto sotto l'azione del solvente adattato, spariscono dal campo del microscopio: tali sono l'acido acetico o la potassa caustica che dissolvono or l'una or l'altra di certe granulazioni proteiche o albuminoidi, l'etere e il cloroformio che disciolgono i grassi, gli acidi minerali che fanno scomparire le concrezioni calcari, la saliva che distrugge le granulazioni infiltrate di glicogeno, ecc.

Ci siamo alquanto trattenuti nella esposizione di queste particolarità, perchè esse hanno una importanza assai grande nello studio delle cellule, a fine di mettere in evidenza i loro diversi componenti tanto in condizioni normali, quanto in condizioni patologiche. Nei susseguenti capitoli si troveranno infatti frequentemente ricordati i metodi microscopici, basati sulle proprietà microchimiche cellulari ora ricordate.

Appunti bibliografici.

HEITZMANN, *Untersuchungen über Protoplasma.* Wiener Sitzungsberichte math.-naturw. Klasse, 1873, LXVII.

FROMMANN, *Zur Lehre von der Structur der Zellen.* Jenaische Zeitschrift f. Med. u. Naturwissensch., Vol. IX. — *Ueber neuere Erklärungsversuche der Protoplasmaströmungen und über die Schaumstructuren Bütschli's*, Anat. Anz., 1890, p. 648-661.

FLEMMING, *Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle*, T. II, Archiv f. mikr. Anat., Vol. XXXVII. — *Attractionssphären und Centralkörper in Gewebszellen und Wanderzellen.* Anat. Anz., Vol. VI.

BÜTSCHLI, *Ueber die Structur des Protoplasmas*, Biol. Centralblatt, Vol. IX, p. 560. — *Ueber den Bau der Bakterien und verwandter Organismen*, Leipzig 1890. — *Untersuchungen über mikroskopische Schäume und das Protoplasma*, 1892.

QUINCKE, *Ueber periodische Ausbreitung an Flüssigkeitsoberflächen und hervorgerufene Bewegungserscheinungen*, Annalen der Physik und Chemie, Vol. XXXV, Biol. Centralblatt, Vol. VIII, p. 499.

MAGGI, *Manuale di protistologia*, Milano, Hoepli, 1882.

ALTMANN, a) *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen*, Leipzig 1894. — b) *Die Structur des Zellkernes*, Archiv f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. 1889. — c) *Ueber die Fettumsetzungen im Organismus*, ibidem 1889, Supplemento. — d) *Ueber Kernstructuren und Netzstructuren*, Ibidem, Anat. Abt. 1892.

FISCHER, *Fixirung, Färbung und Bau des Protoplasmas*, Jena 1899.

KÖLLIKER, *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*, Leipzig 1889. — *Eröffnungsrede der Verhandlungen der ersten Versammlung der anatomischen Gesellschaft zu Leipzig*, April 1884. Anat. Anz. 1887.

NAEGELI, *Mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre*, Leipzig 1884.

PFLÜGER, *Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen*, Pflüger's Archiv, Vol. X, 1875.

LOEW und BOKORNY, *Die chemische Kraftquelle im lebenden Protoplasma*, München 1882.

VERWORN, *Fisiologia generale*, Traduzione italiana, Torino 1898.

LOEW, *Ein natürliches System der Giftwirkungen*, München 1893.

NAEGELI, *Theorie der Gährung.*

BOTTAZZI, *Chimica fisiologica*, Milano, Società Edit. Libraria, 1898.

SCHULTZE, *Die vitale Methylenblaureaction der Zellgranula*, Anat. Anz., 1887, Vol. II.

MARTINOTTI, *Sopra l'assorbimento dei colori d'anilina per parte delle cellule animali viventi*, Zeitsch. f. wissensch. Mikroskopie, 1888, Vol. V.

MOSSO, *Anwendung des Metthylgrüns zur Erkennung der chemischen Reacktionen und des Todes der Zellen*, Virchow's Arch., Vol. CXIII.

GALEOTTI, *Ricerche sulla colorabilità delle cellule viventi*, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, 1894, Vol. XI. — *Contributo alla conoscenza dei nucleoproteidi bacterici*, Il Morgagni, 1897.

CAPITOLO II.

Morfologia della cellula.

Citoplasma: caratteri morfologici. — **Nucleo**: forma, grandezza e numero dei nuclei, elementi che normalmente costituiscono il nucleo. — **Centrosoma o sfere attrattive**: ipotesi sulla struttura della sfera attrattiva; la teoria del cinocentro.

In questo capitolo intendiamo di trattare assai sommariamente le principali questioni che si riferiscono alla struttura normale della cellula, riman-

dando il lettore, che voglia avere nozioni più precise su questo argomento, ai trattati di istologia e di fisiologia cellulare.

A noi basta esporre qui uno schema della struttura cellulare, al quale ci riferiremo per tutto quello che in seguito andremo esponendo in rapporto ai fatti patologici che si verificano nelle cellule. Ciò è tanto più necessario, in quanto che regnano notevoli differenze nelle descrizioni che i vari autori dànno degli elementi delle cellule, e nelle opinioni espresse intorno alla natura di essi, e di più la nomenclatura su l'argomento è ancora incerta e intralciata da numerose sinonimie. Noi ci atterremo alle opinioni più diffusamente accettate e ci serviremo di nomi che sono usati dai più.

A. — Citoplasma [1]).

Con questo nome si distingue il protoplasma che costituisce il corpo cellulare: ne studieremo presentemente i caratteri morfologici e strutturali e nello stesso tempo prenderemo in considerazione gli elementi che in esso possono trovarsi inclusi.

Caratteri morfologici.

1.° *Dimensioni.* — La quantità di *citoplasma* posseduto dalle varie cellule è differentissima: in alcune cellule esso è talvolta ridotto ad uno straterello sottile intorno al nucleo, che allora costituisce la più gran parte del corpo cellulare; in altri elementi esso è abbondantissimo, come appunto avviene in certe uova. Del resto la grandezza del citoplasma è presso a poco fissa per ogni singola qualità di cellule o varia entro confini abbastanza ristretti.

2.° *Forma.* — Le forme che può assumere il citoplasma sono tante e così diverse, che ad un primo esame sembrerebbe quasi impossibile che si trattasse solo di diverse modificazioni di uno stesso tipo. Alcune cellule non hanno una forma fissa, e sono precisamente quelle dotate di movimenti ameboidi (amebe, rizopodi, leucociti); esse, appunto per via di questi movimenti, cambiano continuamente di configurazione. Ma nel più gran numero le cellule possiedono una forma costante che in generale è poliedrica (epiteli piatti, cubici, cilindrici). In altri elementi cellulari il citoplasma è, in maggiore o minor parte, disposto in forma di filamenti ramificati (cellule nervose e connettivali).

3.° *Confini del citoplasma.* — Alcune volte il citoplasma di ogni singola cellula si distingue nettamente dai citoplasmi delle altre, e può avvenire anche che tra l'una e l'altra cellula esista una sostanza speciale, ben distinguibile dal citoplasma (sostanza intracellulare): così ad esempio negli epiteli pavimentosi ed in molti epiteli cilindrici. In altri casi è impossibile riconoscere l'individualità di ogni singola cellula, giacchè i confini tra citoplasma e citoplasma non sono affatto visibili (cellule dei primi periodi degli embrioni di anfibi, epiteli renali nel tratto postglomerulare). Infine alcune volte i ci-

---

[1]) κύτος = cavità, cella; πλάσμα = ciò che si foggia.

toplasmi di varie cellule si fondono insieme a formare un tutto anatomicamente e fisiologicamente omogeneo, che si chiama allora *sincizio* (mixomiceti). (Cfr. Verworn, pag. 72).

4.° *Struttura del citoplasma.* — Nella maggior parte delle cellule il citoplasma è costituito da un semplice protoplasma omogeneo, in cui non si può riconoscere alcuna struttura speciale. Ma invece in un grandissimo numero di cellule si hanno, come già abbiamo accennato, quali prodotti di differenziazione del protoplasma primitivo, omogeneo, delle formazioni speciali, destinate alle particolari funzioni a cui certe cellule sono specificamente deputate. Troppo lungo sarebbe passare in rivista anche i principali fra questi elementi di differenziazione, e noi ne ricorderemo alcuni soltanto a titolo di esempio.

In alcuni elementi cellulari lo strato più esterno del citoplasma si differenzia a scopo di meglio proteggere e contenere le parti interne delle cellule, a foggia di una membrana più o meno solida e distinta. È così che fu descritta in certe cellule la presenza di una *membrana jaloplasmica* (o semplicemente strato di jaloplasma) (Fungsheim, Pfeffer), *di uno strato inviluppante* (Fol) o *limitante* (His), di una *crosta ectoplasmica* (F. E. Schulz), di una *membrana cuticolare* (Delage). Secondo alcuni autori, sono considerati quali prodotti della differenziazione di cellule muscolari e nervose, in un certo periodo del loro sviluppo, il *sarcolemma* e la *guaina di Schwan*, i quali elementi hanno caratteri di membrane cellulari assai meglio definiti che non i precedenti.

Altre volte la porzione che rimane all'esterno di cellule, che costituiscono il rivestimento di una cavità, si mostra costituita differentemente, onde le cellule stesse non vengano offese da sostanze che si trovino in questa cavità. Tali, ad esempio, il cosidetto *opercolo* degli epiteli della mucosa gastrica e intestinale, e il rivestimento a spazzola (*Bürstenbesatz*) di certi epiteli renali (Frenzel).

In cellule destinate a muoversi il citoplasma si può differenziare in fibrille, talvolta semplici, talvolta costituite da elementi di diversa natura, sovrapposti gli uni agli altri (fibre muscolari striate) o in ciglia capaci di movimenti vibratori.

Altri organi cellulari degni di nota sono le *fibrille conducenti*, descritte da Apàthy, da R. Schultze, da G. Levi, da Bethe nelle cellule nervose e così pure le cosidette *zolle di sostanza cromofila*, scoperte dal Nissl, e dopo lui osservate da numerosissimi autori, pure in cellule nervose gangliari di diversa natura.

Anche il centrosoma e gli apparecchi acromatici della sfera attrattiva rappresentano un prodotto di differenziazione del protoplasma, il cosidetto *cinoplasma* [1]) (Strassburger, Prenant); ma di questi elementi tratteremo or ora separatamente.

5.° *Vacuoli.* — Assai sovente nel citoplasma si trovano delle raccolte di liquidi speciali, racchiusi in cavità rotonde, che, come è noto, si chiamano *vacuoli.* Abbiamo accennato come in certe cellule questi vacuoli siano numerosissimi e fitti tra loro, in modo da dare al citoplasma l'aspetto di una

[1]) *κινέω* = muovo; *πλάσμα* = ciò che si foggia.

spugna, e come la generalizzazione di questo reperto abbia spinto il Bütschli a formulare la sua teoria. Spesso i vacuoli sono l'espressione di fatti secretori o di processi degenerativi della cellula.

In alcuni esseri unicellulari (amebe, flagellati, infusori) esistono vacuoli *pulsanti*, per i quali si stabilisce una specie di circolazione dei liquidi nell'interno della cellula (cfr. Hertwig, pag. 80).

6.° *Elementi inclusi nel citoplasma.* — In quasi tutte le cellule si ritrovano piccoli corpi solidi di differentissima natura ed origine. Essi possono così venir classificati:

a) elementi non protoplasmatici, funzionanti (granuli di clorofilla);

b) prodotti di escrezione e di secrezione cellulare (granuli fuxinofili, granuli di pigmento, granuli di zimogeno, plasmosomi, ecc.);

c) prodotti di riserva immagazzinati dalle cellule (granuli di amido, goccioline di grasso, piastrine di deutoplasma);

d) elementi inglobati per fagocitosi (polveri inerti, cristalli, bacteri, residui di altre cellule distrutte);

e) prodotti di infiltrazione cellulare (goccie di grasso, pigmenti, glicogeno, cristalli minerali);

f) prodotti di parziali metamorfosi cellulari (goccie jaline, *corpora amylacea* [Stilling]);

g) elementi viventi introdottisi in altre cellule per una speciale attività propria (parassiti del genere dei plasmodi e degli sporozoi, leucociti).

Per ora non facciamo altro che accennare a questi diversi elementi: di alcuni di essi tratteremo diffusamente nei capitoli che seguono.

B. — Nucleo.

Il *nucleo* costituisce una parte essenziale delle cellule; come vedremo in seguito, quasi tutte le funzioni cellulari dipendono in maggior o minor parte dal nucleo che per questo è stato chiamato, con una metafora esagerata, ma espressiva, il cervello della cellula. Morfologicamente il nucleo si distingue dal citoplasma mediante le sue proprietà ottiche (di refrangenza) e tintoriali: esso spicca sul citoplasma, principalmente per la grande affinità che verso le sostanze coloranti basiche possiede la cromatina, la quale è uno dei principali costituenti della cellula.

Riconosciuta l'importanza del nucleo, è naturale che gli studi che si riferiscono alla morfologia di esso siano stati quanto mai numerosi e particolareggiati. Tuttavia essi non hanno dato risultati concordanti, specialmente per riguardo ai significati che si sono voluti attribuire a certi elementi che ne formano la compagine. Al protoplasma che costituisce il nucleo è stata data, in contrapposizione al nome di citoplasma, la denominazione generica di *carioplasma* [1]), ma del resto ogni singolo elemento nucleare ha un nome a sè.

---

[1]) κάρυον = noce, nocciolo, nucleo: πλάσμα = ciò che si foggia.

Una delle questioni più importanti, per riguardo al nucleo, è la seguente: è esso un organo indispensabile per ogni cellula? esistono cellule che non posseggono nucleo e non ne hanno mai posseduto?

Gli imperfetti metodi di ricerca di alcun tempo addietro non hanno permesso che in molte cellule non si potesse mettere in evidenza il nucleo, e questi elementi, reputati così anucleati, furon detti da Haeckel *citodi*. Ma ora ricerche più delicate han mostrato, che anche in questi elementi esistono uno o più nuclei e, almeno per il regno animale, si può ora asserire con Hertwig che non esiste un solo esempio sicuro di cellule senza nucleo. Soltanto i corpuscoli rossi dei mammiferi sembrerebbero fare eccezione a questa regola; ma essi pure hanno posseduto un nucleo in un periodo iniziale del loro sviluppo e, allorchè lo perdono, perdono pure tante proprietà che, come dice Hertwig, bisogna cessare di considerare i corpuscoli come organismi elementari, ma piuttosto debbono essere ritenuti quali prodotti di trasformazione di cellule primitive (Hertwig, pag. 53).

Per riguardo ai bacteri e a certe forme vicine, nelle quali l'estrema piccolezza rende difficile la distinzione tra nucleo e citoplasma, si ammise che il primo non esistesse; ma poi altri, fondandosi specialmente sulla proprietà che hanno i bacteri di colorarsi *in toto* con sostanze coloranti basiche, opinarono che tutto il corpo di un bacterio fosse da considerarsi come un nucleo, e che il citoplasma fosse ridotto ad un sottilissimo involucro. Altri metodi più recenti hanno permesso la differenziazione di masse cromatiche nell'interno dei corpi bacterici, e queste sono state designate come nuclei (Bütschli, Zacharias).

I. — *Forma, grandezza e numero dei nuclei.*

Il nucleo ci appare in genere come un corpo rotondo od ovale, ordinariamente disposto nel centro della cellula. Talvolta ha una posizione eccentrica, in specie se il corpo cellulare è occupato da prodotti della differenziazione del citoplasma (fibre muscolari striate) ovvero da elementi di secrezione (cellule mucose) o di immagazzinamento (cellule grassose).

Nuclei di forme irregolari (a ferro di cavallo, a biscotto, ramificati) si trovano nei leucociti, nei vari elementi del midollo delle ossa, in certi infusori, ecc. Nelle vorticelle il nucleo è ridotto ad un lungo cordone più o meno sinuoso.

Le dimensioni del nucleo stanno in generale in un certo rapporto con le dimensioni del corpo cellulare; tuttavia si conoscono cellule assai grandi provvedute di nucleo piccolissimo (epiteli di rivestimento della lingua) e cellule quasi unicamente costituite da nucleo ed in cui il citoplasma è ridotto ad uno strato sottile. In cellule della stessa specie e perfettamente normali si hanno nuclei tutti della stessa grandezza: vedremo in seguito come uno dei fatti caratteristici, che accompagna la proliferazione atipica delle cellule, sia appunto il variare delle dimensioni dei nuclei.

Riguardo al numero dei nuclei contenuti in una cellula, si può dire che

ordinariamente ogni cellula non ne possiede che uno; esistono tuttavia cellule con due o tre nuclei (cellule cartilaginee, leucociti) ed anche cellule di natura patologica, che ne mostrano fino 30 o 40 (cellule giganti).

II. — *Elementi che normalmente costituiscono un nucleo.*

1.° *Membrana nucleare.* — La membrana nucleare è una membrana di struttura ignota, sottilissima, che racchiude tutto il materiale nucleare. Secondo alcuni vi si possono distinguere due strati, uno cromatico e uno acromatico. Nel fatto questa distinzione si può fare assai difficilmente. Secondo altri la membrana nucleare è costituita da una semplice sostanza omogenea detta *antipirenina* (Zacharias); spesso alla sua superficie interna si accollano alcune delle masse cromatiche che costituiscono la parte essenziale del nucleo.

2.° *Succo nucleare* o *enchilema.* — È un liquido di ignota costituzione, che riempie il nucleo e in cui sono immersi gli altri elementi nucleari.

3.° *Reticolo acromatico.* — Si tratta di filamenti assai sottili, difficilmente colorabili, che si incrociano formando un reticolo di differente aspetto nei vari casi. Secondo Flemming questi filamenti sarebbero saldati gli uni agli altri in vari punti, in modo da formare una vera rete; secondo Strassburger si avrebbe un filamento unico e continuo, senza biforcazioni, di cui le anse, semplicemente accollate le une alle altre, riprodurrebbero l'aspetto di una rete. È assai probabile che i filamenti acromatici di questo reticolo servano a stabilire le connessioni tra *cromosomi* e *centrosomi* e che quindi prendano una parte importante nella formazione dei fusi cariocinetici. Schwartz ha chiamato *linina* la sostanza che costituisce i filamenti acromatici.

4.° *Cromatina* [1]. — Questa è la sostanza più caratteristica e più importante del nucleo. La sua disposizione è differentissima nelle varie cellule: talvolta si tratta di una unica massa centrale, talvolta la cromatina è disposta in un solo filamento che si avvolge su sè stesso, formando, entro il nucleo, una specie di gomitolo (Carnoy), talvolta costituisce un vero reticolato, talvolta è frammentata in piccole zolle o in granuli assai sottili. In ogni caso si ammette che le masse o i filamenti cromatici siano costituiti da gruppi di corpicciuoli distinti (*microsomi* [2]) collegati tra loro da uno stroma sottilissimo, acromatico.

La cromatina è facilmente riconoscibile per le sue proprietà ottiche e microchimiche; a fresco ha un aspetto speciale, dovuto alla sua particolare rifrangenza; nelle cellule fissate si colora elettivamente e intensamente con i carminii, le ematossiline e i colori basici di anilina. Quanto alla sua costituzione chimica si può affermare, in base a ricerche microchimiche e specialmente tenendo conto del suo contenuto in fosforo (acido nucleinico), che si tratti di un nucleoproteide. L'importanza della cromatina nella biologia delle cellule si comprende che deve essere grandissima, se si tien conto della parte che essa prende nei processi cariocinetici. Quasi tutti gli autori concordano nell'ammettere che la cromatina sia l'unica sostanza

[1]) *χρωμάτινος* = tinto.
[2]) *μικρός* = piccolo; *σῶμα* = corpo.

nucleare da cui dipenda l'eredità (vedi Weismann, *Die Continuität des Keimplasmas*, pag. 32 e 33).

5.° *Nucleoli.* — Sono corpi rotondi od ovali, relativamente voluminosi, situati nelle maglie del reticolo acromatico nucleare, senza che prendano connessioni con esso. Talvolta si ha un solo nucleolo, talvolta due o tre. La sostanza che li costituisce e che ha ricevuto il nome di *paranucleina* o di *pirenina* possiede reazioni microchimiche abbastanza caratteristiche. È particolarmente da notarsi, che i nucleoli si colorano elettivamente con le sostanze coloranti acide. Riguardo al significato fisiologico dei nucleoli poco sappiamo; si hanno però ragioni per credere, che nei vari casi si comprendano con lo stesso nome di *nucleoli* elementi di diversa natura e di diverso valore fisiologico. Certo è che in alcune cellule secernenti, in determinati momenti dell'attività cellulare, i nucleoli fuoriescono dal nucleo e vanno a costituire i cosidetti *nuclei accessori*.

C. — Centrosomi [1]) e sfere attrattive.

Questi elementi furono per la prima volta descritti e scoperti da van Beneden e da Boveri in certe cellule sessuali, durante i periodi della loro riproduzione. Fu rapidamente compresa l'importanza che essi avevano pel processo cariocinetico e si iniziarono subito altre ricerche, per vedere se anche altre cellule presentassero tali formazioni, sia nel periodo di riposo, sia durante la cariocinesi.

Recentemente è stata sollevata la questione, se questi elementi fossero realmente esistenti nelle cellule o se non si trattasse piuttosto di prodotti artificiali, determinati dai fissatori. Accennando a tale questione, soltanto a titolo di cronaca, rimandiamo il lettore, che volesse prendere ampia conoscenza di essa, al recente libro del Fischer, in cui si tenta di dimostrare che tutti i risultati ottenuti da tanti istologi su questo argomento non sono che mera illusione. A noi sembra che, anche messi da parte tutti gli altri argomenti, le osservazioni fatte sulle uova viventi, e quelle di Ballowitz sugli epiteli delle salpe pure viventi, che dimostrarono l'esistenza in essi delle sfere attrattive e dei centrosomi, quali noi li vediamo nei preparati fissati, decidano senz'altro la questione.

Altri problemi degni di una maggior discussione sono i seguenti: sono i centrosomi organi *permanenti* di tutte le cellule? possiede ogni centrosoma attorno a sè quella sostanza filamentare, particolarmente disposta, che si chiama sfera attrattiva?

Diremo subito che poco dopo le prime ricerche su questi elementi si credeva che essi fossero propri soltanto delle cellule in cariocinesi e che non si presentassero nelle cellule in riposo. Strassburger e i suoi allievi hanno

[1]) κέντρον = centro; σῶμα = corpo.

sempre negato nelle cellule vegetali l'esistenza di centrosomi, anche durante l'atto cariocinetico, ma questa opinione è stata recentemente contraddetta da Guignard che vide i centrosomi nelle cellule di molte fanerogame. Bolles Lee, non avendo osservato questi elementi negli spermatociti dell'*Helix pomatia*, volle pure negarne l'esistenza, e finalmente Carnoy in una serie di lavori si dichiara contrario alla opinione dei più, intorno alla ubiquità e alla permanenza del centrosoma e delle sfere. Ma contro l'opinione di questi pochi, sebbene autorevoli istologi, stanno le osservazioni di moltissimi, come ora andremo esponendo.

I. — *Centrosomi.*

I *centrosomi* furono ritrovati, come elementi permanenti delle cellule, nei seguenti casi: nei leucociti, nelle cellule linfoidi in genere e, come reperto costante (Flemming, M. Heidenhain), nei cosidetti tromblociti degli animali inferiori (Giglio Tos), nelle cellule endoteliali e connettivali di tessuti in accrescimento (Flemming), nelle cellule connettivali (Meves), nelle cellule pigmentifere dei pesci (Solger), in molte cellule ghiandolari (delle ghiandole lacrimali, salivari, pepsiniche, del pancreas, dei reni, ecc., K. W. Zimmermann), negli epiteli delle salpe (Ballowitz), negli spermatociti e negli spermatozoi (Hermann, Meves, Lenhosseck), nelle cellule epiteliali dei carcinomi (Lustig, Galeotti, Kostanecki).

Cosicchè per i risultati concordanti di così numerose ricerche si è giunti alla conclusione che il centrosoma è un organo permanente della cellula, e che probabilmente esiste in tutte le cellule: se spesso non si vede, ciò dipende dalla difficoltà di colorarlo differenzialmente (difficoltà che, col metodo dell'ematossilina ferrica, è stata in parte eliminata, e appunto mediante questo metodo si sono scoperti i centrosomi di moltissime cellule, in cui tali corpi non erano ancora stati visti), dalla sua piccolezza, dal fatto che per vederlo bisogna che cada proprio nella sezione ottica della cellula, altrimenti, trovandosi vicino al nucleo, rimane da esso nascosto.

1.° *Proprietà tintoriali.* — I centrosomi si colorano particolarmente bene con il metodo della triplice colorazione di Flemming e prendono un tono di colore speciale, tingendosi contemporaneamente con la safranina e il violetto di genziana; secondo il metodo di Biondi si colorano con la fucsina acida; ma meglio di tutto si pongono in evidenza mediante la ematossilina ferrica che secondo M. Heidenhain è proprio un *reagente* per i centrosomi, giacchè essi trattengono, più di tutti gli altri elementi cellulari, questa sostanza colorante, e mentre tutto si decolora essi soli rimangono tinti in nero.

2.° *Caratteri morfologici.* — Secondo Heidenhain i centrosomi sono piccole sfere di grandezza variabile, ma non sorpassanti in genere un diametro di 0,5 μ. Flemming afferma che non sempre sono rotondi, che talvolta invece appaiono allungati e che le loro dimensioni sono circa 0,5 μ per gli epiteli della salamandra e 1,5 μ per i leucociti. Ballowitz trovò nella salpa centrosomi di diversa configurazione ed estremamente piccoli. Swingle dice che i centrosomi sono in genere corpuscoli allungati, ed hanno forme clavate o a biscotto.

3.° *Numero dei centrosomi.* — In molte cellule fu descritto un solo cen-

trosoma, ma nel maggior numero dei casi se ne riscontrarono due, posti vicinissimo l'uno all'altro (*diplosomi*). Zimmermann pure parla di *diplosomi* nelle cellule epiteliali e ghiandolari dell'uomo e di vari mammiferi, come una coppia di corpicciuoli, collocati entro un alone chiaro (*arcoplasma*), e Ballowitz vide centrosomi doppi nelle cellule corneali dell'uomo e negli epiteli della salpa. Su 100 di tali elementi questo autore ne vide solo 25 con un solo centrosoma, 14 con 3 centrosomi e 2 con 4. M. Heidenhain trovò nel 21 per cento dei leucociti, vicino a una coppia di centrosomi, un terzo corpuscolo più piccolo e più pallido (*centrosoma accessorio*). Centrosomi multipli furono veduti in epiteli vibratili e finalmente nelle cellule giganti del midollo; lo stesso Heidenhain riscontrò un numero grandissimo di questi elementi: una volta fino a 61 ed un' altra fino a 94! Veramente in questi casi è lecito dubitare se Heidenhain non abbia preso per centrosomi anche altri corpuscoli indifferenti.

4.° *Posizione dei centrosomi nelle cellule in riposo.* — I centrosomi occupano sempre il centro della cosidetta sfera attrattiva. Allorchè esistono 2 o 3 centrosomi e sono collocati assai vicino, in modo che formano un gruppo (*microcentro*), essi sono circondati da una sola sfera; se invece sono un po' più lontani fra loro, ciascuno di essi possiede una propria sfera attrattiva. La posizione dei centrosomi con la loro sfera è in generale in vicinanza del nucleo: spesso anche si trovano in una specie di incavatura del nucleo stesso. Secondo Hertwig durante il riposo delle cellule i centrosomi stanno dentro il nucleo, da cui fuoriescono al momento in cui si inizia il processo mitotico. In altri casi furono trovati i centrosomi assai lontano dal nucleo. Zimmermann in certi epiteli cilindrici vide il nucleo ad una estremità e il centrosoma all'altra. Lenhosseck negli epiteli vibratili osservò i centrosomi alla base delle singole ciglia.

II. — *Sfera attrattiva* (*arcoplasma* [1]).

Boveri osservò per il primo nelle uova viventi, intorno al centrosoma, un alone chiaro, libero di granulazioni e lo chiamò *arcoplasma:* O. Hertwig e Flemming confermarono questa osservazione non solo nelle uova viventi, ma anche nelle uova ed in altri tessuti fissati e trattati con i soliti metodi istologici. Più tardi numerosissimi autori, di cui già abbiamo in parte citato i nomi, descrissero la struttura raggiata del protoplasma intorno al centrosoma, e a questa struttura si dette il nome di *sfera attrattiva.* Riguardo alla provenienza dei raggi che la costituiscono, alcuni affermano che essi partono direttamente dal centrosoma stesso; mentre per altri essi partono da una zona omogenea, in cui si trova incluso il centrosoma o i centrosomi. Come abbiamo già accennato, intorno ai centrosomi di quasi tutte le cellule (se si eccettuano i centrosomi multipli descritti da Lenhosseck negli epiteli a ciglia vibratili e i centrosomi degli spermatozoi) si trovano queste speciali strutture citoplasmatiche, cosicchè, come per il centrosoma, così per la sfera attrattiva si può dire che questi organi sono permanenti e comuni a tutte le cellule.

[1]) ἀρκέω = sostengo; πλάσμα = ciò che si foggia.

III. — *Ipotesi sulla struttura della sfera attrattiva.*

1.° *Ipotesi di Bütschli.* — Questo autore, in concordanza con la sua teoria alveolare sulla struttura del protoplasma, non ammette che i raggi della sfera siano costituiti da filamenti, ma crede che la centrazione raggiata del protoplasma attorno al centrosoma sia causata da processi di diffusione, determinati dal centrosoma stesso.

2.° *Ipotesi di Hertwig.* — Hertwig compara la formazione della sfera attrattiva con le figure determinate nella limatura di ferro dai due poli di una calamita. I centrosomi agirebbero come punti da cui emanasse una forza attraente, che si eserciterebbe sulle molecole del protoplasma e ne determinerebbe la disposizione raggiata.

3.° *Ipotesi di Flemming.* — Egli, ed insieme con lui tutti coloro che ammettono la teoria filamentare del protoplasma, pensa che le sfere attrattive si producano per un ordinamento delle fibrille protoplasmatiche, le quali nel resto del protoplasma si intrecciano senza un ordine determinato.

Questa ultima ipotesi ci sembra la più attendibile, anche se non si vuole ammettere la teoria filare del protoplasma. Le sfere attrattive sarebbero quindi composte di filamenti (prodottisi per una speciale differenziazione del protoplasma omogeneo), i quali riunirebbero il centrosoma con le parti più lontane del citoplasma, ed è appunto per questa speciale disposizione di filamenti ivi riunentisi da tutte le parti, che il centrosoma diverrebbe il punto fisso su cui si esercitano le azioni dinamiche di tutte le cellule.

Un argomento in favore di questo modo di interpretare la sfera attrattiva ci è fornito da alcune recenti osservazioni di Meves e di Heidenhain. Il primo di questi autori, studiando le cellule cartilaginee dell'osso sesamoide nel tendine di Achille della rana, vide che, in alcuni elementi vecchi, si trovava il nucleo alterato e, vicino ad esso, il centrosoma con intorno tutti i filamenti, ben visibili, della sua sfera attrattiva, mentre il citoplasma era completamente sparito. Heidenhain fece una osservazione analoga sui leucociti di salamandra, immigrati nelle cellule di midollo di sambuco e ivi degenerati.

IV. — *La teoria del cinocentro* [1].

L'importanza che hanno i centrosomi nella cariocinesi, come punti fissi su cui agiscono le forze meccaniche che producono la divisione cellulare, (v. in seguito sulla *teoria meccanica della cariocinesi*), condusse Heidenhain ed altri a pensare, che questi organi permanenti delle cellule dovessero considerarsi come *centri dinamici* anche per riguardo alle altre attività cellulari. Per questo Heidenhain chiamò *microcentro* la porzione centrale della sfera attrattiva, luogo ordinariamente occupato da uno o da più centrosomi. Ricerche ancora più recenti confermarono questa opinione e da Zimmermann i microcentri furono chiamati, in un modo più determinato, *cinocentri*, mentre i nuclei rappresenterebbero dei *chemocentri*. Al di fuori della funzione cariocinetica, i cinocentri si trovano sempre il più vicino possibile ai punti dove hanno luogo fenomeni motori. Nei leucociti e nelle cellule pig-

[1]) κινέω = muovo; κέντρον = centro.

mentifere, di cui l'intiero corpo è mobile, essi giacciono nel mezzo delle cellule (Flemming); negli epiteli vibratili e negli spermatozoi essi hanno posizioni speciali. Le ricerche su queste ultime specie di cellule sono troppo importanti perchè si possano lasciare sotto silenzio.

Engelmann negli epiteli vibratili di certe anodonte osservò alla base di ogni ciglio un corpuscolo che chiamò *Fusstück*. Apàthy confermò questo risultato anche per altri epiteli e finalmente Lenhosseck, usando i metodi propri per mettere in evidenza i centrosomi, affermò che questi corpuscoli erano dei veri centrosomi, e che ogni ciglio possiede un centrosoma, il quale è il centro cinetico del suo movimento.

Meves dimostrò l'importanza che hanno i centrosomi degli spermatidi nella costituzione degli spermatozoi. Secondo questo autore, dei due centrosomi che esistono in ogni spermatide, uno e mezzo va a costituire la parte basale dello spermatozoo, mentre la rimanente metà dell'altro centrosoma si va a localizzare in una parte distale del filamento assiale della coda. Anche altri lavori sulla spermatogenesi (Lenhosseck, v. Bardeleben, Henneguy) dimostrarono che i centrosomi degli spermatidi vanno a costituire, alla base della coda dello spermatozoo, un elemento speciale, dal quale partono i filamenti assiali: tale elemento è il cinocentro (*spermacentro* — secondo Flemming) dei moti di questi filamenti.

Appunti bibliografici.

HERTVIG O., *La cellule et les tissus*, Trad. franc., Paris 1894.

VERWORN, *Fisiologia generale*, Traduzione italiana, Torino 1898.

HERTWIG, *Beiträge zur Kenntniss der Bildung und Befruchtung des thierischen Eies*, Morphol. Jahrbuch, Vol. I, II, IV.

WEISMANN, *Das Kleimplasma. Eine Theorie der Vererbung*, Jena, Fischer, 1892.

FISCHER, *Fixirung, Färbung und Bau des Protoplasmas*, Jena, G. Fischer, 1899.

BALLOWITZ, *Zur Kenntniss der Zellsphäre*, Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt., 1898, p. 135.

GUIGNARD, *Les centrosomes chez les végétaux*, C. R. Acad. d. Sc. 1897. T. 125-27.

BOLLES LEE, *Les cinèses spermatogénétiques chez l'Helix pomatia*, La Cellule, 1897, Vol. 13.

CARNOY, *A propos de Fécondation*, La Cellule, 1898.

HEIDENHAIN M., *Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern- und Zellprotoplasma*, Arch. f. mikr. Anat., 1894, Vol. 43.

FLEMMING, *Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle*, Arch. f. Mikr. Anat., 1891, Vol. 37.

ZIMMERMANN K., *Beiträge zur Kenntniss einiger Drüsen und Epithelien*, Arch. f. mikr. Anat., 1898, Vol. 52.

FLEMMING, *Morphologie der Zelle*, Ergebnisse der Anat. u. Entwickelungsgesch., 1897, Vol. VII.

LENHOSSECK, *Ueber Flimmerzellen*. Verhandlungen der Anat. Gesellsch. Kiel Aprile 1898.

BOVERI, *Die Befruchtung und Theilung des Eies von Ascaris Megalocephala*, Zellenstudien, fasc. 2.

BÜTSCHLI, *Untersuchungen über mikroskopische Schäume und das Protoplasma*, Leipzig 1892.

FLEMMING, *Zur Mechanik der Zelltheilung*, Arch. f. mikr. Anat., 1895, Vol. 46.

MEVES, *Ueber Structur und Histogenese der Samenfäden von Salamandra maculosa* Arch. f. mikr. Anat., 1897, Vol. 50. — *Ueber die Zellen des Sesambeines in der Achillesehne des Frosches*, Arch. f. Mikr. Anat., 1895, Vol. 45.

CAPITOLO III.

Metabolismo cellulare.

Gli scambi delle energie nelle cellule. — Teoria del metabolismo: lo schema del metabolismo; teoria dell'autogoverno dei corpi vivi. — Gli scambi delle sostanze nelle cellule: scambi di sostanze gasose, scambi di sostanze liquide (diffusione, osmosi); scambi di sostanze solide (fagocitosi, digestione intracellulare, eliminazione di sostanze solide).

A. — Gli scambi delle energie nelle cellule.

Secondo i principii del naturalismo scientifico dobbiamo considerare le cellule come piccole macchine, destinate alle trasformazioni delle energie.

Ben poco sappiamo sull'intimo meccanismo di queste trasformazioni, ed alcune forme della energia svolte dalle cellule ed alcuni lavori da esse compiuti ci sono intieramente ignoti; sappiamo però che in questi fenomeni, come in qualunque altro fenomeno fisico, vale il principio della conservazione dell'energia, e quindi, anche se talvolta alcuni fenomeni cellulari sembrano discostarsi dalle leggi fisico-chimiche conosciute, tuttavia siamo autorizzati a negare per essi ogni interpretazione vitalistica in un senso mistico; in altre parole: tutti i fenomeni che avvengono nelle cellule viventi obbediscono al principio della conservazione dell'energia, dunque sono fenomeni naturali.

Se nelle condizioni presenti della scienza le modalità di queste trasformazioni ci sono in gran parte sconosciute, quando il substrato biologico, la cellula, si trova in condizioni normali, tanto più il problema è oscuro e difficile, quando questo substrato si trovi in condizioni abnormi, patologiche. Ond'è che si può dire manchi del tutto un capitolo di patologia della cellula in questo senso, e noi, qui nel caso presente, indicheremo solo il posto che esso dovrebbe occupare ed il contenuto che dovrebbe avere, dicendo brevemente degli scambi delle energie nelle cellule da un punto di vista assai generale.

Le cellule ricevono *energie attuali* principalmente sotto le forme di energia termica, fotica, elettrica, ed *energie potenziali* sotto la forma di sostanze chimiche endotermiche, spesso molto complesse e capaci di fornire notevoli quantità di forze vive, combinandosi chimicamente con altri elementi e specialmente con l'ossigeno (respirazione) [1]. D'altra parte esse emettono delle

[1] Mentre nelle cellule animali la maggior parte dell'energia è introdotta sotto forma potenziale, nelle cellule vegetali prepondera la introduzione di energie attuali (calore e luce). Anzi molte delle sostanze che entrano nelle cellule vegetali sono esotermiche, e quivi sono trasformate in sostanze endotermiche mercè le energie attuali suddette: in altre parole, mentre le cellule animali determinano processi analitici nelle sostanze che esse ricevono e da questi processi analitici traggono la forza viva necessaria per le loro funzioni, le cellule vegetali sono fattori di sintesi ed impiegano per queste le energie attuali, che ricevono in copia dall'esterno.

quantità di energia sia sotto forme attuali conosciute, calore, elettricità (torpedini), luce (animali luminosi), sia sotto forme attuali incognite (energia nervosa per esempio), ovvero anche sotto la forma potenziale di sostanze non completamente ossidate (prodotti intermedi di ricambio); e finalmente altre energie sono spese dalle cellule, in lavori meccanici, in lavori chimici (di dissociazione e di sintesi), in lavori molecolari (resistenza a fenomeni osmotici, a processi di diffusione, ecc.) [1]).

In ogni modo se E è l'energia totale posseduta dal sistema *cellula* in un dato momento, E' l'energia totale posseduta dalla stessa in un momento successivo, e A è la somma delle energie attuali introdotte, A' quella delle energie attuali emesse, nel periodo di tempo tra i due momenti; P la quantità di energia potenziale introdotta e P' quella emessa, ed L la somma dei lavori compiuti dalla cellula nello stesso periodo di tempo, abbiamo, considerando tutte queste quantità calcolate in calorie:

$$E + A + P = E' + A' + P' + L.$$

B. — Teoria del metabolismo [2]).

Tra questi scambi di energie ci interessano principalmente quelli che avvengono sotto forma potenziale, legati alla introduzione ed alla eliminazione delle sostanze; cioè ci interessa ora di parlare del *metabolismo cellulare*.

Se consideriamo soltanto i fatti che appaiono dalle analisi sperimentali, ci risulta che (nelle cellule animali di cui ora unicamente ci occuperemo) il *metabolismo* consiste in questo: introduzione di sostanze ricche di energia potenziale, eliminazione di sostanze ossidate, contenenti un minor numero di calorie. Ma questi fatti rappresentano le fasi estreme di un processo assai complicato, che si svolge nell'intimo del protoplasma cellulare, processo di cui non ci è dato di riconoscere direttamente la natura, ma pel quale possiamo soltanto formulare ipotesi, appoggiate indirettamente da osservazioni e da esperimenti.

I. — *Lo schema del metabolismo.*

Lo *schema del metabolismo* è il seguente:

Le molecole delle sostanze nutritizie, destinate a fornire le energie necessarie per i lavori delle cellule, introdotte nelle cellule stesse, vengono assi-

[1]) Koranyi ha, per es., calcolato, secondo una nota formula stechiometrica che dà il lavoro eseguito nel trasporto di un certo numero di molecole da una soluzione meno concentrata in una più concentrata, il lavoro eseguito dalle cellule renali durante la secrezione, allorchè cioè esse estraggono molecole dal sangue e le immettono nell'orina, liquido spesso assai ipertonico in confronto del sangue stesso.

[2]) μεταβάλλω = muto, cambio.

milate dalla sostanza vivente, cioè entrano a far parte di quell'edifizio molecolare così complesso che è l'unità protoplasmatica; è questa la fase *anabolica*[1]) o *integrativa* del metabolismo. Nelie molecole giunte poi a questo grado di complessità, incominciano fatti di scissione, durante i quali si svolgono delle energie attuali, e si distaccano dalle molecole protoplasmatiche altre molecole meno complesse, le quali vengono poi eliminate; questa è la fase *catabolica*[2]) o *disintegrativa.* Ad essa succede una nuova fase anabolica: e così si ha un avvicendarsi continuo di fatti anabolici e catabolici, il che è veramente il fenomeno caratteristico della vita; sorge con questa e termina con la morte. Con la prima fase anabolica comincia la vita del protoplasma; la prima fase catabolica, non compensata da un successivo anabolismo, determina l'istante della morte.

Questo avvicendamento di fenomeni integrativi e disintegrativi avviene secondo un ritmo, di cui la velocità varia a seconda delle diverse specie di cellule e degli stati in cui esse si trovano (è minima per esempio nelle condizioni di vita latente). Questo ritmo è perfetto, cioè le oscillazioni integrative e disintegrative sono tutte uniformi, allorchè il protoplasma si trova in certe condizioni di equilibrio, varia invece in altre condizioni; ma queste variazioni, finchè almeno le condizioni stesse restano compatibili con la vita, non oltrepassano certi limiti, mercè speciali meccanismi automatici, inerenti alla natura stessa del protoplasma, e per i quali meccanismi il ritmo è mantenuto.

II. — *Teoria dell'autogoverno dei corpi vivi.*

La storia di questi meccanismi si trova esposta nella dottrina dell'*autogoverno del ricambio nei corpi vivi*, dottrina che dobbiamo a Hering e di cui esporremo alcune delle idee fondamentali.

Allorchè le condizioni dell'ambiente hanno un certo valore medio di intensità, le fasi di assimilazione (A) e di dissimilazione (D) si compiono in eguale misura; il risultato della assimilazione (A) è causa della dissimilazione (D) e i prodotti di (D) sono causa di una nuova assimilazione, per intensità eguale alla prima; la sostanza viva rimane quindi immutata nella sua quantità e si dice che essa è allora in uno stato di *equilibrio autonomo*, perchè autonome sono le cause delle due fasi metaboliche.

Si capisce che, stabilitosi una volta questo equilibrio, esso non può di *per sè* alterarsi; ciò tuttavia può avvenire, quando intervengano variazioni nelle condizioni dell'ambiente, quando intervengano *stimoli.*

Gli stimoli possono avere un doppio effetto: o promuovono l'assimilazione.

---

[1]) ἀναβάλλω = getto in su, elevo.

[2]) καταβάλλω = getto giù, abbatto.

e allora sono chiamati da Hering stimoli assimilativi (A), o promuovono la dissimilazione e sono detti stimoli dissimilativi (D). Essi provocano uno *stato di mutamento del protoplasma,* che può esser detto *ascendente* nel caso che agiscano gli stimoli (A) e *discendente* nel caso degli stimoli (D).

Nello stato di mutamento discendente, essendo più intensa la fase catabolica, più abbondanti i prodotti disintegrativi, e quindi più efficaci le cause di assimilazione, aumenta la tendenza alla reintegrazione, la quale perciò si compie più largamente ed in modo da compensare la perdita subita per lo stimolo dissimilativo; ond'è che si stabilisce di nuovo un equilibrio detto *allonomo per stimoli* (D). Analogamente si giunge ad un equilibrio allonomo *per stimoli* (A) [1].

Vedremo in seguito come dovremo far conto di queste idee per riguardo alle questioni sull'accrescimento della sostanza vivente e per la teoria della irritabilità.

Ora passiamo a considerare i fenomeni che rappresentano gli stadii, iniziale e finale, degli atti metabolici, cioè i processi di introduzione nelle cellule e di eliminazione delle varie sostanze, che prendono parte al metabolismo.

C. — Gli scambi delle sostanze nelle cellule.

I. — *Scambi di sostanze gasose.*

Tutte le cellule respirano, assumono cioè ossigeno ed emettono anidride carbonica. L'introduzione di ossigeno è una condizione indispensabile alla vita del protoplasma, poichè appunto da processi di ossidazione proviene la maggior parte della energia cinetica, a cui il protoplasma deve tutte le sue proprietà. Tuttavia si deve notare che non tutte le cellule prendono l'ossigeno dall'aria atmosferica. Oltre l'ossigeno e l'CO^2, altri gas possono attraversare i protoplasmi, probabilmente però allo stato di soluzione nei liquidi cellulari; allora essi frequentemente provocano nelle cellule speciali fenomeni di intossicazione.

Alcune ricerche sulle modificazioni morfologiche, determinate nelle cellule da certi gas, si possono fare mediante un apparecchio speciale, la camera di Engelmann, che permette di osservare al microscopio cellule mantenute in un'atmosfera del gas che si vuole studiare.

Verworn metteva in una atmosfera di H degli infusori e poteva osservare in essi processi di disgregazione granulare, i quali si arrestavano appena l'H era sostituito dall'aria. Demoor studiò, con lo stesso processo, l'azione

[1]) Si possono consultare su questo proposito i lavori di Stefani, di Fano e di Bottazzi (V. Appunti bibliografici).

dell'H e del cloroformio su cellule di spirogire e su leucociti di rana, e trovò che, mentre il protoplasma rimane paralizzato per la soppressione dell'O o per la presenza di un gas anestetizzante, il nucleo non presenta alcuna alterazione e rimane capace di scindersi per cariocinesi.

Da ciò si può concludere che il processo della respirazione sia in certo modo localizzato nel citoplasma e che il nucleo non vi prenda una parte diretta (Verworn).

II. — *Scambi di sostanze liquide.*

I liquidi che entrano nelle cellule ed escono da esse sono in generale soluzioni acquose di differenti sostanze colloidi e cristalloidi. Noi dobbiamo considerare quindi in questo capitolo, sia il passaggio del solvente (acqua), sia il passaggio delle molecole in esso disciolte.

È appena necessario accennare all'immensa importanza, che questi fatti hanno per riguardo alla fisiologia e alla patologia delle cellule e degli organismi, perocchè essi dominano e regolano in modo assoluto lo stato fisico delle cellule e degli organi, le funzioni di assorbimento, di secrezione, ecc.

I principii fisico-chimici che, tenendo conto dello stato fisico del protoplasma (che è un complesso di sostanze colloidi), governano nelle cellule gli scambi dell'acqua e delle sostanze in essa disciolte, sono due: quello della *diffusione*, e quello dell'*osmosi*.

1. — *Diffusione.*

La *diffusione* dei cristalloidi nel protoplasma si crede *a priori* che avvenga secondo la legge di Fick, poichè (come dimostrano le esperienze di Graham e di Voigtländer) la emigrazione di molecole e di joni avviene nei colloidi con una velocità presso a poco eguale a quella che si ha nell'acqua pura (Nernst, pag. 388).

Se il protoplasma dunque fosse una sostanza colloide, puramente obbediente al principio della diffusione, esso sarebbe impregnato uniformemente da tutte le sostanze disciolte nel liquido ambiente.

Invece ciò non avviene e, finchè la cellula è vivente, l'ingresso nel protoplasma è permesso solo a quelle sostanze che hanno un valore nutritizio o sono almeno del tutto innocue. Sostanze dannose per il protoplasma non sono ammesse.

Queste considerazioni sono una conseguenza di esperienze fatte mediante sostanze coloranti (esperienze ricordate a pag. 195) e di ricerche più recenti ed assai più importanti sulla diffusione degli joni, fra le quali ricerche le principali sono quelle di Gryns che studiò la permeabilità dei corpuscoli rossi di fronte a varie molecole e joni. Egli giunse alla conclusione, che gli elementi anatomici sono permeabili per alcune sostanze e per altre no, e che essi hanno la capacità di comportarsi differentemente in presenza di varie sostanze. Questi risultati furono da Hedin e da Overton confermati per riguardo alle cellule vegetali. Le osservazioni di questo ultimo autore meritano di essere brevemente riferite.

Egli osservò che gli alcooli monovalenti (alcool metilico ed etilico) innocui, a piccole concentrazioni, per le cellule vegetali, diffondono con facilità attraverso il protoplasma; più difficilmente passano gli alcooli bivalenti e gli amidi degli acidi monovalenti; più lentamente assai l'urea e la tiourea; non passano quasi affatto gli alcooli esavalenti, gli amido-acidi e i sali neutri degli acidi organici.

Ancor più interessanti sono i risultati di altre esperienze, che mostrano come sia condizionata la permeabilità di certe sostanze e come la facilità del passaggio delle sostanze disciolte sia in certo modo e grado indipendente dalla loro solubilità nell'acqua. Poichè Overton potè osservare che basta modificare lievemente la costituzione chimica di una sostanza, perchè cambi la sua permeabilità. L'urea, p. es., diffonde assai difficilmente attraverso il protoplasma vivente delle cellule vegetali e di alcune cellule animali. Se si sostituisce poi ad un atomo di H dell'urea un gruppo metilico od etilico, mentre allora la solubilità del composto nell'acqua è minore, la sua capacità di diffusione nel protoplasma rimane aumentata.

2. — *Osmosi.*

I fenomeni osmotici hanno una importanza grandissima negli scambi dei liquidi tra cellule e ambiente, perchè la cellula è composta di sostanze che hanno una costituzione la quale si ravvicina a quella delle membrane semipermeabili (che lasciano passar l'acqua e non i sali), mentre la cellula è di per sè ricca d'acqua e si trova sempre a contatto con altri liquidi acquosi.

In alcuni casi le cellule sono disposte in modo, che esse costituiscono una membrana la quale separa cavità contenenti liquidi diversi; allora si hanno da considerare gli scambi che avvengono attraverso i protoplasmi cellulari della membrana nelle variazioni reciproche delle concentrazioni dei due liquidi. Allora è facile comparare le membrane costituite di cellule alla membrana semipermeabile di un vero osmometro.

Ma nel caso più generale di cellule libere o riunite in tessuti e da tutte le parti in contatto con lo stesso liquido (plasma o linfa), in qual modo si può parlare di una costituzione che renda possibili i fenomeni osmotici?

Per alcune cellule vegetali non vi è alcuna difficoltà per ciò, perocchè esse, in conformità della disposizione del loro protoplasma, rappresentano dei veri osmometri naturali. Su tali cellule invero sono state fatte bellissime ricerche da Pfeffer, da De Vries, da Overton, le quali ricerche sono ormai così ben conosciute che sarebbe superfluo parlarne.

Per le cellule animali, soltanto in alcuni casi speciali si può parlare di una costituzione consimile, e cioè allorchè si ha una specie di parete protoplasmatica, limitante una cavità che contiene liquidi, come, p. es., avviene nelle cellule della *corda dorsalis*, nelle così dette cellule cartilaginose e vescicolose dei prosobranchi, nelle cellule entodermiche di alcuni celenterati e tunicati (Overton). In queste, per variazioni osmotiche del liquido ambiente, si hanno fenomeni analoghi a quelli che avvengono nelle cellule vegetali.

Ma per tutte le altre cellule animali non si può riconoscere una tale costituzione e quindi, tenendo anche conto della oscurità che regna sulla struttura del protoplasma, non possiamo farci una chiara rappresentazione del come avvengano questi fenomeni e solo esistono alcune ipotesi in proposito.

Se l'ipotesi di Bütschli (pag. 188) corrispondesse alla reale struttura del protoplasma, si potrebbe pensare, che ogni alveolo rappresentasse una celletta osmotica e che le lamelle interalveolari fossero membrane semipermeabili; ma, mancando in realtà le prove sufficienti per ammettere l'ipotesi di Bütschli, mancherebbero anche le ragioni per una interpretazione in questo senso dei fenomeni osmotici cellulari.

Secondo altri lo strato esterno del protoplasma di ogni cellula avrebbe una maggiore compattezza e fungerebbe da membrana semipermeabile, mentre la parte interna sarebbe costituita, come abbiamo detto, da una sostanza fisicamente simile ad una soluzione colloide, contenente anche molecole libere e osmoticamente assai attive. Così gli scambi osmotici avverrebbero attraverso la membrana esterna, tra questa soluzione colloide e i liquidi dell'ambiente.

Ma anche questa opinione è assai ipotetica, in quanto che le osservazioni microscopiche non permettono, nella maggior parte dei casi, di riconoscere una differenza così marcata tra le parti più esterne delle cellule e la loro parte centrale.

In ogni caso è certo, che i fenomeni osmotici si verificano secondo le leggi fisiche ben conosciute, *allorchè le cellule son morte*, e questi fenomeni consistono in una imbibizione d'acqua (rigonfiamento) che giunge fino ad una *plasmolisi* [1]) (disfacimento granulare), quando le cellule si trovano in soluzioni ipotoniche, in un rimpicciolimento o raggrinzamento, quando esse rimangono in una soluzione ipertonica.

Molti processi degenerativi, descritti da una parte col nome di *idropisia cellulare*, di *vacuolizzazione*, di *cariorexi*, di *citorexi* e dall'altra qualificati con le espressioni di *raggrinzamento*, *ispessimento del citoplasma e del nucleo*, sono da attribuirsi a cambiamenti osmotici, avvenuti dopo la morte delle cellule.

Infatti, sebbene molte cellule si trovino fisiologicamente in un ambiente osmotico poco variabile (legge della isosmoticità dei liquidi dell'organismo — Dreser, Winter, Fano e Bottazzi —), tuttavia variazioni molto gravi di questo possono avvenire in casi morbosi; inoltre moltissime cellule si trovano a dover sopportare squilibri di pressione osmotica considerevole, allorchè si trovino isolate in liquidi non organici.

Ma è adesso ormai dimostrato che le cellule vive si comportano osmoticamente in modo diverso dalle cellule morte, in grazia di speciali meccanismi di regolazione, i quali fanno sì che, a seconda dei casi, i fatti osmotici ora si verifichino ed ora no.

Invero le cellule viventi si comportano talvolta come corpi semipermeabili (permeabili cioè per l'acqua e non per le sostanze in essa disciolte); altre volte, come abbiamo visto, lasciano l'adito alla diffusione, divengono cioè totalmente permeabili o permeabili di fronte a certe sostanze e ad altre no; altre volte infine si comportano come corpi del tutto impermeabili e non si verifica più nè osmosi nè diffusione.

E non è che si tratti di una differenza di costituzione nei vari casi, perocchè la stessa cellula può comportarsi diversamente a seconda che è viva

---

[1]) πλάσμα = plasma; λύσις = dissoluzione.

o morta, che è in istato di funzionalità o di riposo, che si trova di fronte a certe soluzioni piuttosto che a certe altre.

La necessità che esistano meccanismi di regolazione per rispetto allo stato osmotico intracellulare e meccanismi di resistenza verso le forze osmotiche dell'ambiente è resa evidente, se si pensa alla necessità, che le cellule in genere hanno, di contenere una quantità relativamente costante d'acqua, affine di non venir deformate e di non perdere i loro rapporti normali con l'esterno; se si pensa alla necessità di certe funzioni che esigono trasporti di liquidi e di sostanze disciolte in certe determinate direzioni.

Per confermare le considerazioni sopra esposte, citeremo alcuni dei numerosi fatti, messi in luce da osservazioni ed esperienze sui fenomeni osmotici cellulari.

Se si prendono delle cellule semoventi (spermatozoi, infusori, amebe), nelle quali i movimenti sono appunto un criterio sufficiente per giudicare della loro vitalità, e si pongono in soluzioni ipo- o ipertoniche, si vede che le loro dimensioni, l'aspetto del loro protoplasma non cangia, finchè esse son capaci di muoversi. Appena queste cellule sono divenute immobili, appena uccise (p. es., con vapori di cloroformio), cambiano le loro dimensioni e l'aspetto e la refrangenza del loro protoplasma e si ha una evidente dimostrazione dell'ingresso o della fuoriuscita di acqua. Finchè son viventi, il protoplasma resiste alla differenza delle pressioni osmotiche intra- ed estracellulari (differenza che può equivalere a parecchi cm. di mercurio) e il fatto osmotico non si verifica; appena le cellule sono morte l'equilibrio osmotico si stabilisce.

Da alcune recenti ricerche di Bottazzi sul sangue di pesci teleostei marini risulta che la pressione osmotica di esso (corrispondente a circa $\Delta = 1{,}035$) è quasi la metà di quella dell'acqua di mare in cui vivono (che corrisponde a circa $\Delta = 2{,}29$). Ora il sangue di questi pesci resta separato dall'acqua di mare soltanto per mezzo degli epiteli bronchiali e se attraverso questi si potesse stabilire l'equilibrio osmotico (e gli epiteli bronchiali formano una membrana che ha tutta l'apparenza di una membrana semipermeabile) l'acqua del sangue di questi pesci sarebbe in grandissima parte assorbita. Il contrario avviene per i pesci d'acqua dolce, nei quali la pressione osmotica del sangue ($\Delta = 0{,}48$, $\Delta = 0{,}44$) è assai maggiore della pressione osmotica dell'acqua ambiente ($\Delta = 0{,}023$, $\Delta = 0{,}030$). Infine vi sono dei pesci che passano dall'acqua di mare all'acqua dolce senza soffrire; e gli epiteli bronchiali di questi dovrebbero sopportare variazioni di parecchie atmosfere di pressione, se si comportassero come membrane semipermeabili; ma il fatto che questi pesci resistono a una tale variazione dimostra che ciò appunto non è, e che gli epiteli bronchiali dei pesci si comportano, finchè son vivi, come corpi impermeabili per l'acqua e per i sali.

Secondo Loeb e Miss Cooke le proprietà osmotiche delle fibre muscolari cambiano col loro stato funzionale, nel senso che, dopo il lavoro, assorbono acqua anche da soluzioni ipertoniche.

Le cellule che costituiscono le pareti secernenti del rene si trovano da una parte in contatto col sangue, dall'altra con l'orina già secreta, di cui la pressione osmotica varia assai (da $\Delta = 0{,}02$ a $\Delta = 4{,}72$ — Dreser —). Se queste cellule si comportassero come semplici membrane osmotiche, come potrebbe il rene servire da organo regolatore per il mantenimento della costanza nella pressione osmotica del sangue?

Le esperienze di O. Cohnheim sui fenomeni dell'assorbimento intestinale condussero questo autore alla conclusione che l'intestino, di cui le cellule di rivestimento siano morte (uccise per azione d'arsenico), si comporta, osmoticamente come una membrana indifferente, mentre, finchè le cellule sono vive, esse servono di barriera impermeabile ai liquidi dell'organismo e lasciano passare invece i liquidi del contenuto intestinale.

Dalle classiche ricerche di Heidenhain, e da quelle più recenti di Hoeber, pure sull'assorbimento intestinale, risulta, che soluzioni di Na Cl vengono riassorbite *in toto*, anche se considerevolmente anisotoniche per rispetto al sangue: di fronte ad altre soluzioni, per esempio, di $Mg\,SO^4$, il riassorbimento è insignificante o non avviene affatto e si stabiliscono allora i fenomeni osmotici secondo le leggi fisiche conosciute.

Riepilogando: nelle *cellule morte* avvengono processi di diffusione e di osmosi in conformità della natura colloide dei protoplasmi cellulari — nelle *cellule vive* gli scambi dei liquidi e delle sostanze in essi disciolte avvengono in modo vario, a seconda delle necessità fisiologiche delle cellule stesse. Sui fattori di queste variazioni, se siano da considerarsi come manifestazioni di attività prettamente vitali o di particolari modificazioni fisiche, che avvengano a seconda dei casi nei protoplasmi stessi, regna ancora una completa oscurità.

Riguardo alla natura chimica delle sostanze disciolte nei liquidi che entrano nelle cellule ed escono da esse, non possiamo dilungarci troppo, tanto più che gli studi chimici sul metabolismo cellulare sono assai poco progrediti, e le nostre nozioni in tal proposito provengono solo dalle ricerche sul ricambio materiale degli intieri organismi. Ancor meno poi sappiamo sulle alterazioni del metabolismo cellulare in condizioni patologiche delle cellule, allorchè esse, per esempio, si trovino in stati di degenerazione più o meno avanzata.

III. — *Scambi di sostanze solide.*

L'assunzione e l'eliminazione di sostanze dotate di una certa consistenza e rivelabili mediante l'osservazione microscopica, sono fatti che avvengono in moltissime cellule. Su questo proposito noi prenderemo in considerazione soltanto le particolarità morfologiche che si verificano in questi processi.

1. — *Introduzione di sostanze solide — Fagocitosi* [1]).

Molte cellule animali sono capaci di incorporare, mediante una attività propria, piccolissime porzioni di sostanze, che si trovino nel loro ambiente, Questo fenomeno, che ha ricevuto il nome di *fagocitosi* e che negli organismi superiori è proprio di cellule speciali (*fagociti*), ha un'importanza grandissima non solo in riguardo alle cellule, per opera di cui la fagocitosi si compie, ma anche per l'economia generale dell'organismo a cui i fagociti appartengono.

La fagocitosi fu osservata per la prima volta da Haeckel, il quale, avendo

---

[1]) φαγεῖν = divorare; κύτος = cellula.

iniettato ad un mollusco del genere Tethys una sospensione di indaco, trovò granuli di una tale sostanza nei leucociti di questo mollusco. Cotali osservazioni furono poi ripetute da altri su cellule diverse, tutte dotate di movimenti ameboidi (amebe, rizopodi, eliozoi, mixomiceti, leucociti di differente natura), poichè, come asserì Pfeffer, l'incorporazione di sostanze solide non può avvenire che per effetto dell'attività motrice delle cellule medesime; esse spingono degli pseudopodi intorno al corpicciuolo da incorporarsi; questi pseudopodi si ricongiungono poi al di là del corpicciuolo stesso, il quale viene così a trovarsi entro il citoplasma della cellula.

Ma le ricerche più importanti su questo argomento sono quelle di Metschnikoff, che specialmente sperimentò con leucociti di diversi animali, posti sotto al microscopio, in presenza di granuli di carminio, o di sostanze corpuscolari di varia natura. Metschnikoff constatò, che non tutti i leucociti sono capaci di una tale attività, ma solo alcuni fra essi, i quali si distinguono per caratteri particolari.

Negli organismi superiori i fagociti compiono svariate funzioni, e servono principalmente al trasporto ed alla distruzione di materiali svariatissimi

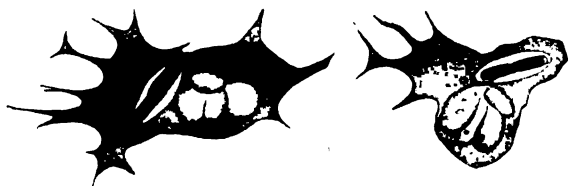



Fig. 51. — Un bacillo del carbonchio, colorato con la vesuvina nell'interno di un leucocita della *rana*. Le due figure rappresentano due stati di movimento, della stessa cellula (da Metschnikoff).

ed inutili che vengono a trovarsi nei liquidi organici o tra i tessuti. Così essi incorporano detriti d'altre cellule in via di disfacimento e in ispecie di corpuscoli rossi, cristalli di varie sostanze che si formano nei tessuti, pigmenti, sostanze corpuscolari penetrate dall'esterno (per esempio la polvere di carbone inspirata che giunge negli alveoli polmonari) e finalmente bacteri ed altri microparassiti.

La fagocitosi dei bacteri si può studiare assai bene, iniettando nella cavità addominale di una rana, una coltura di bacilli del carbonchio e colorando poi mediante la vesuvina i leucociti che si ritrovano nell'essudato peritoneale. Si vedono così colorati dalla vesuvina i bacilli già morti ed in via di disgregazione, mentre quelli ancor rimasti viventi non assumono il colore. Nella fig. 51 sono rappresentate due posizioni dello stesso leucocita in due momenti dopo l'inglobazione di un bacillo; nella fig. 52 si vedono vari leucociti contenenti filamenti di diversa lunghezza. Secondo Metschnikoff il processo di distruzione del bacterio comincia nelle parti interne di esso, mentre la membrana è la più resistente e l'ultima a sparire.

La distruzione dei bacteri penetrati in un organismo è certamente l'opera più importante che i fagociti sono capaci di compiere, e Metschnikoff, che con tanto acume e con tanta esattezza ha studiato questi fenomeni, costruì su di essi una teoria dell'immunità, la quale ha avuto un periodo di gloria

nella storia delle malattie infettive ed anche adesso merita, tra le altre teorie sull'immunità, tutta la considerazione degli studiosi.

Non è qui il caso di riassumere tale teoria già esposta precedentemente, e basti ora il ricordare che, secondo Metschnikoff, i fagociti costituiscono un esercito di difesa dell'organismo, per lottare contro la propagazione dei microbi patogeni; che, dato l'ingresso di questi ultimi, lo stabilirsi o no di una malattia infettiva dipende dall'esito di questa lotta: se i fagociti sono capaci di incorporare e di distruggere i bacteri, la malattia si arresta fin dal suo inizio; nel caso contrario avviene la morte dell'animale infettato.

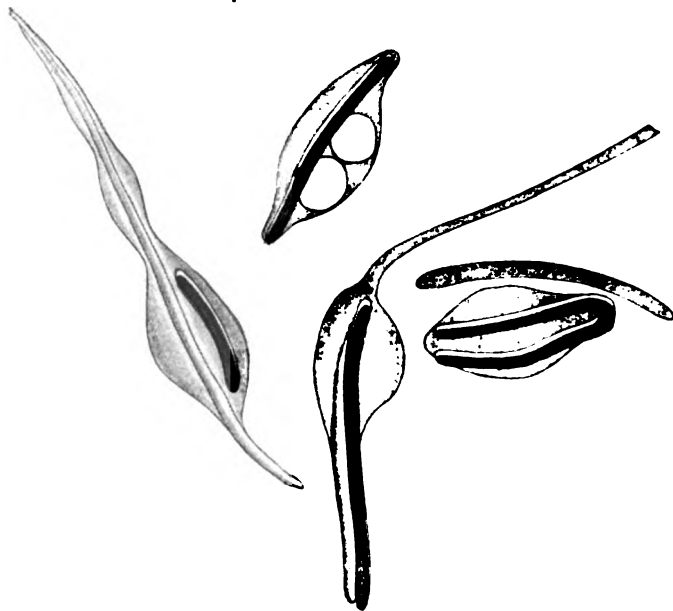



Fig. 52. — Quattro *leucociti di rana*, che racchiudono dei bacilli del carbonchio vivi (incolori), morti (colorati) (da Metschnikoff).

Oltre che nei leucociti, la proprietà fagocitaria si riscontra anche in cellule di altra natura. Tra gli epiteli non è raro di trovare elementi dotati di questa proprietà; così si è affermato che certi epiteli intestinali assumono le gocce di grasso per mezzo di un processo di fagocitosi (Thanhofer): tra le cellule di origine patologica, è noto che alcuni elementi di cancri e di sarcomi agiscono come fagociti, e così pure le cellule giganti dei noduli tubercolari, sifilitici e leprosi (Metschnikoff, Podwyssotzky).

2. — *Digestione intracellulare.*

I corpuscoli assunti dalle cellule, dotate di proprietà fagocitaria, subiscono, per opera del protoplasma che li circonda, delle modificazioni considerevolissime e spesso vengono totalmente trasformati in sostanze di nutrizione per le cellule stesse.

I poteri trasformatori del protoplasma sono in generale così validi, che

anche sostanze assai resistenti, quali i granuli di carmino e d'indaco, i pigmenti, i cristalli di sostanze minerali, vengono modificati e spesso intieramente distrutti dai fagociti.

Ancor più rapide sono tali decomposizioni, allorchè gli elementi incorporati dai fagociti sono sostanze organiche facilmente trasformabili; e su questo rapporto abbiamo, oltre gli studi di Metschnikoff sui bacteri, quelli di Meissner e di Greenwood sui granuli di amido, ingeriti da certi infusori, quelli di Krükenberg su particelle di albumina coagulata ingerite da amebe. Quest'ultimo autore è riuscito a dimostrare la presenza di pepsina nel protoplasma di queste cellule fagocitiche, e quindi potè concludere, che la digestione intracellulare avviene in un modo analogo alla digestione stomacale degli organismi superiori. Greenwood afferma che, intorno ai corpuscoli assunti per fagocitosi, si forma sempre una cavità vacuolare (vacuolo digestivo) in cui si raccolgono enzimi, prodotti dal citoplasma e destinati alla digestione del corpuscolo incorporato.

Le modalità morfologiche della digestione intracellulare si possono osser-

Fig. 53. — Distruzione di corpuscoli rossi per opera dei leucociti, nella milza di una *Salamandra* avvelenata con piridina: *a*, un leucocita che assume per fagocitosi un frammento di corpuscolo rosso alterato; *b*, digestione intracellulare dei frammenti inglobati; *c*, leucocita contenente i granuli di pigmento che risultano dalla digestione intracellulare. Ingr. 950 d. (da un disegno orig.).

vare assai bene nei leucociti della milza di molti animali, ma specialmente degli anfibi, nei quali i leucociti cooperano attivamente alla distruzione dei corpuscoli rossi vecchi ed usurati.

Si vedono allora questi frammenti di corpuscoli rossi, sempre riconoscibili per il loro colore, incorporati dai fagociti, spezzettarsi e ridursi sempre più di volume, mentre si formano presso ad essi granuli di pigmento ematico, i quali sono il prodotto ultimo delle decomposizioni a cui l'emoglobina va incontro in tale processo di digestione.

La fig. 53 rappresenta appunto un tale processo. Il leucocita rappresentato in *a* sta inglobando un pezzo di corpuscolo rosso, in quello disegnato in *b* si vedono frammenti di corpuscoli rossi e alcuni granuli di pigmento; in *c* poi il leucocita, che ha già digerito dei frammenti di corpuscoli rossi, è pieno di granuli di escrezione.

Analoghi fatti si possono riscontrare nelle cellule di embrioni che provengono da uova oloblastiche, poichè in queste cellule restano sempre delle piastrine di deutoplasma le quali forniscono di materiali nutritizi le cellule stesse. Anche in questo caso si verifica un processo di digestione intracellulare e le piastrine di deutoplasma che lo subiscono si frammentano e si riducono sempre più di volume, mentre compaiono granuli che rappresentano gli ultimi residui d'una tal digestione. La fig. 53 può dare un'idea di questo fatto: in essa le piastrine di deutoplasma sono colorate in rosso.

3. — *Eliminazione di sostanze solide.*

I prodotti ultimi della digestione intracellulare che avviene nelle cellule fagocitiche, quali, per esempio, i granuli di pigmento ora ricordati, vengono emessi per un'attività motrice delle cellule stesse, diretta a tale scopo. La fase ultima di ogni atto fagocitico è il rigetto di questi prodotti escretivi.

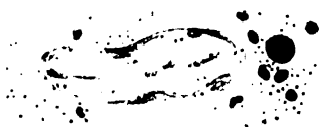



Fig. 54. — Digestione intracellulare del deutoplasma in una cellula di larva di *Tritone* (da Galeotti). Ingr. 1500 d.

Ma, oltre che nei fagociti, anche nelle altre cellule, sebbene incapaci di nutrirsi con sostanze solide, si può constatare una escrezione di elementi solidi, i quali hanno l'aspetto di granuli piccolissimi, che si possono mettere in evidenza mediante metodi speciali di colorazione. È stato ormai dimostrato che, in molti casi, alcuni dei granuli che Altmann chiamò *bioblasti*, non sono altro che questi ultimi prodotti catabolici, destinati ad essere espulsi.

Fig. 55. — Due cellule epidermoidali di *Spelerpes*. Granuli di escrezione e di pigmento. Ingr. 1500 d. (da Galeotti).

Anche dal nucleo si vedono fuoriuscire questi granuli di escrezione, i quali traversano il citoplasma, vi si modificano talvolta chimicamente e morfologicamente (cioè cambiano di dimensione e di reazione microchimica) e poi vengono del tutto eliminati.

Nella fig. 55 sono riprodotte due cellule epidermiche di un anfibio (*Spelerpes fuscus*) ricche di questi granuli di natura escretiva, dei quali alcuni sono colorati in rosso, mediante uno speciale processo di colorazione, mentre altri hanno il colorito bruno dei granuli di pigmento che poi si ritrovano tra queste cellule stesse o anche in altri tessuti dell'animale. Secondo alcuni autori, a tutti i granuli di pigmento che così si formano si deve assegnare il valore di elementi di escrezione.

Finalmente nella fig. 56 si possono vedere i granuli di escrezione che si

ritrovano nelle fibre muscolari e che sono il prodotto della attività metabolica delle fibre stesse. Nella fibra qui rappresentata, tali granuli sono più grossi e più numerosi del consueto, poichè la fibra stessa era stata costretta ad un lavoro esagerato mediante ripetute eccitazioni elettriche. Ciò è in-

Fig. 56. — Frammento di una fibra muscolare di *Spelerpes*, che aveva subito forti contrazioni per ripetute eccitazioni con corrente faradica. Grossi e numerosi granuli di escrezione. Ingr. 1500 d. (da Galeotti).

vero una riprova che a questi granuli si deve dare il significato di elementi catabolici. Questi granuli di escrezione, di cui la sorte comune è di essere espulsi dalla cellula, si ritrovano poi negli interstizi cellulari, dove probabilmente si sciolgono nei liquidi interstiziali e contribuiscono alla formazione della linfa.

Appunti bibliografici.

KORÀNYI, *Osmotische Verhältnisse im Organismus*, Zeitschr. f. klin. Med., 1897, Vol. XXXIII.

HERING, *Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz*, Lotos, IX, 1889.

STEFANI, *Della irritabilità*, Atti del R. Istituto Veneto, 1898-99, T. LVIII.

FANO, *Lo Sperimentale*, 1885; *Arch. per le scienze med.*, Vol. 14, n. 6; *Arch. ital. de biol.*, 1888.

BOTTAZZI, *Sulla ritmicità del moto del cuore*, Lo Sperimentale, Anno LI, fascicolo 2.°

VERWORN, *Physiologische Bedeutung des Zellkerns*, Pflüger's Archiv 1891. Volume 51.

DEMOOR, *Contribution à l'étude de la cellule*, Arch. de Biol., 1894, Vol. XIII.

NERNST, *Theoretische Chemie*, Stuttgart, 1898.

HEDIN, *Ueber die Permeabilität der Blutkörperchen*, Pflüger's Archiv, 1897, Volume 68.

OVERTON, *Ueber die allgemeinen osmotischen Eigenschaften der Zelle, etc.*, Vierteljahrschrift der Natur. Gesell. in Zürich 1899, a. 44.

DRESER, *Ueber Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel*, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1892, Vol. 29.

WINTER, *De l'équilibre moléculaire des humeurs*. Archives de Biologie, 1896, Volume VIII.

FANO e BOTTAZZI, *Su la pression osmotique du sérum du sang et de la lymphe en différentes conditions de l'organisme*. Arch. ital. de Biol., 1896, Vol. 26.

BOTTAZZI, *Recherches sur la pression osmotique du sang*, Archives italiennes de Biologie, 1898.

LOEB, *Physiologische Untersuchungen über Jonenwirkungen*, Pflüger's Arch., 1898, Vol. 69 e 70.

COOKE, *Osmotic properties of muscle*, Journal of Physiol., 1898-99, Vol. 23.

COHNHEIM, *Ueber Dünndarmresorption*, Zeitschr. f. Biol., Vol. 36 e 37.

HOEBER, *Ueber Resorption in Dünndarm.*, Pflüger's Arch., Vol 70.

HAECKEL, *Die Radiolaren*, 1862.

MEISSNER, *Beiträge zur Ernährungsphysiologie der Protozoen*, Zeitschr. f. wiss. Zool., Vol 47, 1888.

GREENWOOD, *On the constitution and mode of formation of the « Food vacuoles » in Infusoria etc.*, Phylos. Transact. of the R. Soc. of London, Vol. 185, 1894. — *On the digestive process in some rhizopodes*, Journal of Physiol., Vol. VII-VIII.

METSCHNIKOFF, *Leçons sur la pathologie comparée de l'Inflammation*, Paris, 1892.

GALEOTTI, *Ueber die Granulationen in den Zellen*, Intern. Monatsschrift. f. Anat. u. Phys. 1894.

CAPITOLO IV.

Fisiologia e patologia della secrezione

Secrezione fisiologica: cellule secernenti di prima specie; secrezione granulare, secrezione per mezzo di plasmosomi, secrezione di elementi liquidi. — Cellule secernenti di seconda specie. — Anomalie delle secrezioni: ipersecrezione, iposecrezione, fenomeni secretori in cellule di natura patologica.

A. — SECREZIONE FISIOLOGICA.

I fenomeni secretori sono da considerarsi come importantissimi fra quelli che si compiono per opera delle cellule, poichè questi fenomeni, specialmente negli elementi ghiandolari, prendono un predominio assoluto su tutte le altre manifestazioni della vita cellulare.

Noi non possiamo adesso considerare i fenomeni secretori nelle relazioni che essi hanno con l'economia degli interi organismi a cui le cellule secernenti appartengono; dobbiamo soltanto limitarci ad esporre i fatti principali che riguardano le cellule in istato di secrezione, considerate isolatamente. Il nostro studio sarà ora essenzialmente morfologico, giacchè le osservazioni microscopiche sono quelle, che ci forniscono i dati più necessari per determinare i meccanismi, secondo i quali si svolgono i processi secretori nel seno dei protoplasmi cellulari.

Dobbiamo far subito una distinzione fondamentale, che fu posta in luce da Kölliker, il quale distingue i fenomeni di secrezione in due specie:

1.° *Le cellule producono delle sostanze che esse stesse hanno elaborato* (pancreas, ghiandole salivari e pepsiniche, ecc.).

2.° *Le cellule secernenti da una parte assumono sostanze che si trovano nel loro ambiente, e le emettono inalterate da un'altra parte* (reni, ghiandole lagrimali).

I. — *Cellule secernenti di prima specie.*

La questione più importante e che prima deve essere discussa, è quella che si riferisce al meccanismo della formazione dei prodotti, che costituiscono il secreto. Su questo proposito sono state esposte diverse opinioni.

Alcuni credono che il protoplasma stesso vada a costituire, per trasforma-

zioni chimiche delle sue molecole, i prodotti secretori, e in ciò concordano con la teoria di C. Bernard sul chimismo delle piante e degli animali, poichè questo autore ammette, che negli organismi si produca una sola specie di sintesi, la continua formazione di protoplasma, e che da questo provengano, per scissione, tutte le altre sostanze ternarie e quaternarie, da cui gli organismi sono composti. In conformità di ciò si avrebbe nei processi secretori una continuata formazione di protoplasma a spese dei materiali nutritizi che arrivano alle cellule e dall'altra parte una più o meno profonda disintegrazione di esso, per la formazione di prodotti secretori. Secondo questa opinione, si verificherebbe, durante il periodo secretorio di una ghiandola, una *distruzione di tutte le cellule attive*, e questa perdita sarebbe poi compensata da speciali processi riparatori. Così i prodotti della secrezione proverrebbero solo assai indirettamente dai materiali nutritizi.

Secondo altri autori, in speciali processi secretori si ha solo una parziale distruzione di protoplasma per la formazione del secreto; una porzione di esso rimarrebbe inalterata intorno al nucleo, e da questo si riprodurrebbero le cellule intiere.

In questo senso parla Heidenhain per riguardo al meccanismo di secrezione di differenti ghiandole e specialmente delle ghiandole sebacee, a proposito delle quali egli dice: « Una proliferazione degli epiteli e una progrediente metamorfosi grassosa del protoplasma cellulare, sono i fatti essenziali del processo secretorio »: ed a proposito delle ghiandole mammarie afferma, che gli elementi del latte si formano per metamorfosi delle parti più interne delle cellule; solo i nuclei restano fissati alla membrana propria dell'acino e riproducono le cellule intiere, nell'intervallo tra due atti secretori; ma talvolta anche alcuni nuclei si alterano e vanno intieramente perduti.

Insieme a queste teorie che ammettono la distruzione del protoplasma per la formazione dei prodotti secretori, va posta anche quella di Altmann, inquantochè questo autore afferma che sono i *bioblasti* i quali, trasformandosi chimicamente, diventano prodotti di secrezione.

Altri autori non consentono che si abbia una distruzione del protoplasma durante l'attività di una cellula secernente, già per la considerazione d'indole generale che in questo caso si avrebbe una inutile perdita di energia, il che nella economia degli esseri organizzati mai non avviene. Le molecole organizzate del protoplasma si devono formare per sintesi di prodotti più semplici, quali sono quelli che costituiscono il substrato nutritizio delle cellule. Se a questo processo di sintesi dovessero seguire delle scissioni per la formazione dei materiali più semplici che costitituiscono i secreti, il lavorio della sintesi andrebbe in parte perduto. È più naturale quindi pensare, che i materiali nutritizi vengano trasformati dal protoplasma in prodotti secretori (più o meno complessi dei primi) senza passare per la sintesi del protoplasma.

In questo senso parla Hertwig (pag. 54): « Il protoplasma utilizza il materiale greggio a lui apportato, per costruire con esso sostanze di meravigliosa costituzione, che nelle cellule devono servire per speciali lavori ».

Un altro sostenitore di questa teoria è Pflüger (pag. 128) il quale si esprime chiaramente in proposito, dicendo che le cellule ghiandolari formano in loro stesse i prodotti secretori per una speciale attività del protoplasma, si liberano poi di questi prodotti a tempi determinati, e, dopo l'emissione di

essi, ricominciano l'opera loro. Una simile opinione è condivisa da Nussbaum, da Van Gehuchten e in parte anche da Langley e da Ranvier.

Passiamo adesso a trattare delle sottili apparenze morfologiche che si riscontrano nelle cellule ghiandolari, in relazione con i meccanismi delle secrezioni.

Questi meccanismi sono differenti a seconda che si tratta della produzione di secreti solidi o liquidi, e noi tratteremo separatamente tali questioni, avvertendo però, che in alcune cellule essi vi si possono presentare contemporaneamente.

1. — *Secrezione granulare.*

Dopo i classici studi istologici di Heidenhain sulle ghiandole secernenti, molti autori si occuparono di rintracciare le più sottili apparenze morfologiche delle cellule in secrezione, ed una delle particolarità più importanti che attrasse l'attenzione degli studiosi, fu la presenza, nelle cellule ghiandolari, di granulazioni più o meno grandi, disposte in modi particolari, entro il citoplasma ed il nucleo.

Non si tardò allora a stabilire, che queste granulazioni avevano un'importanza essenziale nei processi secretori, e la loro esistenza, in differenti cellule ghiandolari al momento delle attività secretorie, fu constatata da Heidenhain, da Asp, da Teraskiewicz, da Pflüger, da von Ebner, da Nussbaum, ecc. Le ricerche di questi autori, ormai antiche di fronte alle recenti investigazioni, valsero già allora a stabilire, che questi granuli non sono altro che i prodotti stessi della secrezione o stadi iniziali di essi, sostanze cioè che debbono servire alla elaborazione completa del secreto.

In un periodo a noi più vicino, i citati granuli secretori sono stati studiati specialmente nelle ghiandole che producono enzimi e ricevettero il nome, appunto perchè servono a costituire i fermenti, di granuli di *zimogene* [1] (Heidenhain) o di *prozimogene* (Theohari).

Fra le numerosissime ricerche fatte a scopo di studiare questi granuli, citeremo quelle di Nicolas sulle ghiandole salivari, di Langerhans, di Kühne e Lea, di Laguesse sul pancreas, di Léon e Theohari sulle ghiandole gastriche, di Rawitz sulle ghiandole salivari dei cefalopodi, di Trambusti e di Ferrari sulle cellule epatiche, ecc. Degne di particolare menzione sono le osservazioni di Kühne e Lea, fatte sottoponendo al microscopio sottili espansioni del pancreas di conigli viventi. In tal modo questi autori poterono osservare direttamente la formazione dei granuli e la loro emigrazione dai contorni del nucleo verso la parte delle cellule che limita il lume ghiandolare; da queste ricerche si ha così una conferma dell'esistenza reale dei granuli secretori, al di fuori di ogni artificio di preparazione, e dei movimenti che questi granuli eseguiscono entro il citoplasma.

Del resto i granuli secretori, e specialmente quelli che hanno dimensioni considerevoli, si possono mettere in evidenza con differenti metodi di colorazione, ma specialmente serve a tale scopo la fuxina acida (metodo di Biondi, metodo di Altmann, metodo di Galeotti), con la quale si colorano in genere tutti i granuli secretori, anche nei primi periodi della loro formazione.

---

[1] ζύμη = fermento; γεννάω = genero.

I principali risultati di tutte queste ricerche, ora ricordate, si possono formulare brevemente così:

1.° Nelle cellule secretorie che producono granuli si trovano questi elementi in quantità assai differente a seconda dello stato delle cellule stesse. Nel massimo dell'attività secretoria le cellule sono piene di numerosissimi granuli, mentre nei periodi di sosta essi mancano quasi completamente.

2. I granuli son sempre allogati entro particolari vacuoli del citoplasma e le loro dimensioni sono maggiori nelle parti più periferiche delle cellule e specialmente in corrispondenza delle cavità ghiandolari; sono minime in vicinanza del nucleo.

3.° Assai spesso i granuli di secrezione mostrano differenti proprietà microchimiche a seconda della loro grandezza e della loro posizione nel citoplasma.

Questo fatto è stato messo bene in evidenza da Altmann per riguardo alle ghiandole sebacee, dove i granuli secretori, dapprima semplicemente fuxi-

a b

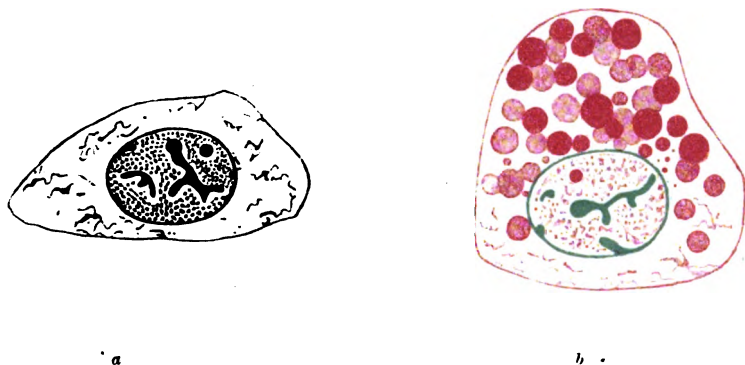



Fig. 57. — Secrezione nelle cellule delle ghiandole del veleno (*Spelerpes*): *a*, al principio della secrezione: numerose granulazioni nel nucleo; *b*, nel massimo della attività di secrezione: nucleo con scarse granulazioni: citoplasma ricco di grossi granuli di secreto. Ingr. 950 d. (da Trambusti).

nofili, si ricoprono più tardi di uno strato di grasso, colorato in nero dall'acido osmico (ed in questo momento i granuli mostrano una doppia colorazione: cioè la parte centrale è rossa e alla periferia appare come un alone nero) e finalmente divengono dei semplici globetti di grasso.

Anche nelle ghiandole mucipare si può constatare una differenza di reazione fra i granuli di diversa età, poichè anche essi sono originariamente fuxinofili e poi, dopo essersi trasformati in mucina, divengono basofili.

a) Partecipazione del nucleo alla secrezione. L'idea che il nucleo prenda una parte importante nella formazione dei secreti fu già espressa da Leydig, da Carnoy e da altri, in conseguenza di certi studi sulle glandole filiere dei bruchi delle farfalle: poi, più di recente, questa affermazione fu sostenuta da Korschelt, il quale studiò i processi secretori nelle ghiandole salivari del *Chironomus plumosus* e nelle cellule dell'epitelio follicolare di insetti del genere *Ranatra* e *Nepa*: in generale si tratta, secondo questo autore, di prolungamenti o ramificazioni nucleari, che si spingono verso le parti delle cel-

lule, ove più intensa è l'elaborazione dei prodotti secretori, e che cedono al citoplasma sostanze destinate a tali prodotti.

Loewit, vide nei leucociti granuliferi dei gamberi, che certi prodotti di secrezione comparivano inizialmente nel nucleo sotto la forma di corpi speciali, che egli chiamò *pirenogeni*.

Anche Lukianow constatò in epiteli di salamandra il passaggio di elementi nucleari nel citoplasma.

Le ricerche di Trambusti e di Galeotti hanno condotto questi autori ad affermare, che nel nucleo avviene la prima elaborazione dei granuli, che si manifestano poi come elementi di secrezione. Questi granuli già nel nucleo si colorano con la fuxina acida e si possono, mediante questa sostanza colorante, mettere assai bene in evidenza.

Fig. 58. — Una cellula del pancreas di *Spelerpes* nel momento della secrezione, dimostrante la formazione dei granuli di zimogene. Ingr. 1050 d. (da Galeotti).

Nella fig. 57 sono rappresentati due stadi delle cellule secernenti nelle ghiandole del veleno dello *Spelerpes*: in una si è appena iniziato il processo secretorio e si vede il nucleo pieno di granuli fuxinofili fittamente disposti; nell'altra si ha lo stadio successivo; il nucleo non contiene quasi più granuli, mentre questi, assai più grandi, occupano una considerevole porzione del citoplasma. Anche nelle cellule epatiche, in quelle del pancreas (v. fig. 58), delle ghiandole stomacali, ecc., sono stati constatati analoghi fenomeni, che si possono ben rivelare usando il metodo di Galeotti, il quale ha il vantaggio di colorare in rosso anche le granulazioni più piccole, che poi spiccano sul resto degli elementi nucleàri e citoplasmatici, i quali rimangono tinti in verde.

b) Dopo ciò lo *schema del meccanismo della secrezione granulare* si può formulare così: il primo impulso alla secrezione parte dal nucleo, in cui vengono elaborati i primi granuli di secrezione; questi fuoriescono poi dal nucleo e, passati nel citoplasma, cominciano in esso a emigrare verso la parte della cellula che corrisponde alla cavità ghiandolare. Durante questo passaggio ingrandiscono per l'apposizione di materiali, forniti loro dal citoplasma medesimo, e talvolta mutano perciò le loro reazioni microchimiche. Poi, ad un determinato momento, tutti i granuli completamente formati vengono espulsi dalla cellula e gettati nelle cavità ghiandolari, ove servono a costituire la parte più importante del secreto. Compiutosi così l'atto secretorio, la cellula s'impiccolisce, il suo citoplasma compare di nuovo omogeneo e compatto, il nucleo si presenta privo di granulazioni, e questo stato di riposo dura fino a che insorgano nuovi stimoli secretori.

2. — *Secrezione per mezzo di plasmosomi* [1]).

Col nome di *plasmosomi* vennero indicati degli elementi speciali, di configurazione rotonda od ovale, di dimensioni piuttosto grosse, che in genere presentano affinità verso i colori acidi di anilina e verso la safranina.

[1]) πλάσμα = plasma; σῶμα = corpo.

Questi elementi furono talvolta ritrovati nel nucleo, talvolta al di fuori di esso; nel primo caso furono designati come *nucleoli* e nel secondo, allorchè raggiungono considerevoli dimensioni, ricevettero anche il nome di *nuclei accessori* (*Nebenkerne*).

Nussbaum e Gaule descrissero per i primi questi nuclei accessori nelle cellule pancreatiche di animali inferiori, e accennarono alla loro importanza per i fenomeni secretori che si verificano in queste cellule. La loro origine nucleare fu dimostrata da Ogata e da Platner, i quali asserirono che essi si producevano per gemmazioni del nucleo, e poi fu confermata da Ver Eecke che a questi elementi diede il nome di *Cariosomi* [1]).

Galeotti, studiando nel pancreas e nella tiroide cotali processi secretori, potè verificare l'origine nucleare dei cosidetti nuclei accessori, e constatò inoltre

Fig. 59. — Fenomeni di secrezione nelle cellule pancreatiche: *a*, formazione di plasmosomi (nuclei accessori) e di scarsissimi granuli di zimogeno; *b*, frammentazione dei plasmosomi. Ingr. 1050 d. (da Galeotti).

come essi, giunti nel citoplasma, si frammentino e si trasformino in prodotti secretori di natura differente da quelli costituiti dai granuli fuxinofili. Dopo la somministrazione di diuretina, vide aumentare la produzione di tali elementi. Probabilmente nel pancreas esistono due processi secretori, uno granulare e l'altro che avviene col mezzo di questi plasmosomi. Ambedue decorrono indipendentemente nella stessa cellula e, a seconda della natura degli stimoli che agiscono su di essa, predomina l'uno e l'altro, o talvolta uno d'essi anche al tutto si annulla. Nella fig. 59 sono rappresentati ambedue questi processi di secrezione.

Riguardo ad altri processi secretori, dipendenti dalla formazione di plasmosomi, ricorderemo le osservazioni di Ellemberger, il quale vide originarsi i granuli di pigmento da speciali *carioplasmosomi* d'origine nucleare. Similmente Loewit e Jarisch affermano che il pigmento derivi da zolle di sostanze fortemente tingibili, che si formano dapprima dentro il nucleo.

Altri plasmosomi (*enclaves protoplasmatiques*) furono descritti da van Gehuchten nelle cellule del tubo digerente di alcuni insetti, e vennero pure considerati come elementi di secrezione.

---

[1]) κάρυον = nucleo; σῶμα = corpo.

3. — *Secrezione di elementi liquidi.*

In certe cellule, alcuni prodotti della secrezione sono liquidi fino dal loro primo prodursi entro il citoplasma.

In questi casi le modificazioni morfologiche, che compaiono nel citoplasma secernente, sono assai semplici, e consistono in genere nella formazione di *vacuoli*, i quali ordinariamente sono assai più piccoli nella regione basale della cellula, più grandi nella parte che corrisponde al lume ghiandolare; e quindi, allorchè la cellula è piena di secreto, il suo protoplasma assume una struttura spugnosa. Il contenuto dei vacuoli si versa poi nelle cavità ghiandolari e le cellule, nell'intervallo fra un atto secretorio e l'altro, ritornano ad assumere un aspetto omogeneo e compatto.

In alcune cellule (ghiandole piloriche dello stomaco) sono stati veduti avvenire parallelamente due processi di secrezione, uno col solito meccanismo della produzione di granuli, l'altro con la formazione dei vacuoli e l'emissione di un secreto liquido, e si ha ragione di credere che anche in altre ghiandole si verifichi la stessa cosa.

II. — *Cellule secernenti di seconda specie.*

È noto come in tutti gli organismi esistano degli organi speciali, destinati alla eliminazione dei prodotti tossici del ricambio, che si accumulano nel sangue. Le cellule di questi organi, detti *emuntori*, estraggono da una parte, (mediante una attitudine elettiva di cui ci è del tutto sconosciuta la natura) dai liquidi con cui esse sono in contatto, tali sostanze, e le rigettano in appositi canali che guidano questi prodotti all'esterno.

Noi non possiamo entrare nelle questioni che riguardano il meccanismo di tale passaggio delle sostanze escrementizie e le forze per cui esso si stabilisce giacchè si tratta di fenomeni in parte ancora indeterminati [1]. Anche le modificazioni morfologiche che si producono nei protoplasmi cellulari, per dato e fatto del passaggio di queste sostanze, sono poco note, e quindi noi dovremo ora limitarci a riferire soltanto i risultati di alcune esperienze che riguardano le cellule dei canalicoli renali.

Le ricerche più importanti su tal proposito sono quelle che furono fatte col mezzo di speciali sostanze coloranti, non tossiche, le quali sono state iniettate nel sangue di vari animali e di cui si è poi studiato il meccanismo di eliminazione attraverso i reni. Heidenhain nel 1875 studiò l'eliminazione dell'indigosolfato di sodio (una sostanza colorante bleu) iniettato nelle vene di vari animali a sangue caldo. Egli constatò che questa sostanza passava specialmente attraverso il protoplasma che costituiva i bastoncelli degli epiteli renali. Fatti analoghi furono osservati da Chrzonszczewsky, il quale, oltre

[1]) Heidenhain a questo proposito dice: « Come i più bassi organismi marini estraggono dall'acqua dell'oceano la calce e l'acido silicico disciolti vi in quantità infinitamente piccola, affine di costruirsi un riparo con questi elementi, così gli epiteli di certe porzioni dei canalicoli renali raccolgono dalla linfa che li circonda certe sostanze (urea, acido urico), disciolte vi in piccole proporzioni e le immettono nei canalicoli renali per essere eliminate ».

all'indigosolfato di sodio, usò anche la fuxina, da Wittich che adoperò il carminio ammoniacale e da Ehrlich che sperimentò col bleu di alizarina e col bleu di indofenolo. Questo autore afferma che, nel passaggio attraverso i protoplasmi renali, queste sostanze coloranti si riducono e divengono incolore; la colorazione poi ricompare (e con ciò si dimostra che esse sono rimaste per un certo tempo ad imbevere i protoplasmi cellulari) sottoponendo gli organi degli animali, che ricevettero le iniezioni, a mezzi ossidanti.

Più recentemente Kowalewsky sperimentò le sostanze ora ricordate su diversi crostacei ed insetti e vide che nelle cellule degli organi escretori si coloravano alcuni granuli, i quali sarebbero, secondo questo autore, i portatori delle sostanze da essere escrete. Grandis e Cuenot ripeterono poi queste esperienze con analoghi risultati.

Ricerche fatte con i soliti metodi istologici dimostrarono, nelle cellule renali, la presenza di granuli di differente grandezza e configurazione, e di vacuoli e vescichette di natura secretoria. Tali furono i risultati dei lavori di Steiger, di van der Stricht, di Thor Rothstein, di Disse.

Con i metodi istologici più delicati, usati per lo studio dei fenomeni secretori in genere, si sono potuti osservare, nelle cellule renali, corpuscoli intensamente colorabili con la fuxina, di forma assai irregolare, e per i quali (a differenza dei granuli di altri processi secretori) non si poteva riscontrare un'origine nucleare. Oltre a questi granuli si osservano sempre dei vacuoli più o meno grandi e numerosi, che stanno ad indicare il passaggio di sostanze liquide attraverso il citoplasma.

Fatti consimili sono stati osservati anche nelle cellule delle ghiandole lacrimali.

B. — Anomalie delle secrezioni.

Gli studi sulla secrezione per quello che riguarda la fisiologia cellulare, sono, come si è potuto vedere, abbastanza progrediti, e per questo e per la importanza che hanno anche in rapporto con fatti patologici ne abbiamo abbastanza diffusamente trattato. Invece nel campo della patologia cellulare, per quello che riguarda le anomalie della secrezione, quali alterazioni della funzionalità secretoria della cellula, tali studi sono restati assai indietro, tantochè a questo capitolo della patologia cellulare, che dovrebbe essere dei più importanti, non possiamo dare che uno sviluppo assai limitato.

Per non uscire dal campo che qui ci spetta, noi non potremo prendere in esame le anomalie delle secrezioni, considerandole dal punto di vista dell'importanza e dell'effetto che esse possono avere sull'organismo, di cui gli elementi secernenti fanno parte, ma ci dovremo occupare esclusivamente delle alterazioni dei processi secretori per riguardo alle cellule in cui essi si svolgono, considerando questi come organismi *ex se* e le anomalie della secrezione come un fatto morboso di questi organismi.

In tale esame seguiremo gli schemi dei processi secretori che abbiamo precedentemente descritto.

Le anomalie, di cui ci occuperemo, possono ripartirsi in tre gruppi distinti:

anomalie per esagerazione del processo secretorio, *ipersecrezione*, accompagnate da deviazioni più o meno grandi dei meccanismi normali — diminuzione dell'attività secretoria o *iposecrezione* — comparsa di fenomeni secretori più o meno anomali in cellule di origine e di natura patologica.

I. — *Ipersecrezione.*

Assai ben conosciuti, dal punto di vista della fisiologia e della fisiopatologia degli organi secernenti, sono i fenomeni di esagerazione della secrezione in seguito a stimolazioni chimiche, meccaniche od elettriche, in vario modo applicate; e gli studi istologici e citologici fatti sull'argomento hanno dato in parte risultati anche *a priori* prevedibili, e cioè che si ha una esagerazione dei processi secretori, pur rimanendo normale il loro meccanismo. Così, nelle cellule che producono granuli, si sono visti aumentare questi in numero e in grandezza, nelle cellule producenti sostanze liquide si sono visti più grandi e più fitti i vacuoli, entro cui questi liquidi sono contenuti durante il periodo iniziale della secrezione.

Ma assai spesso, insieme all'intensificarsi e al ripetersi degli atti secretori, compaiono alterazioni cellulari morfologicamente ben rilevabili, le quali dànno al processo un carattere del tutto patologico. Allorchè poi queste alterazioni sono assai progredite, esse consistono principalmente in fenomeni degenerativi, che conducono a morte la cellula. Infatti numerosissime osservazioni hanno dimostrato, che, in ogni caso di ipersecrezione, aumenta assai il numero delle cellule che si distaccano dalle cavità ghiandolari, e che, più o meno alterate, si mescolano ai prodotti secretori.

Fra i mezzi che valgono a produrre esagerazioni delle funzioni secretorie di varie ghiandole, i più usati consistono nelle iniezioni di sostanze chimiche, capaci di stimolare direttamente i protoplasmi cellulari o le terminazioni nervose, che con essi si trovano in connessione. Le più adatte tra queste sostanze sono la pilocarpina e il ioduro di potassio.

La *pilocarpina* agisce specialmente sulle cellule, che elaborano enzimi (pancreas, ghiandole salivari, ecc.) e da principio causa una produzione straordinaria di granuli (enzimi), i quali raggiungono anche dimensioni più grandi che nei casi normali. Più tardi, seguitando ancora ad agire questo alcaloide, i granuli sono sempre assai numerosi, ma molto piccoli, spesso allogati dentro grandi vacuoli, mentre il citoplasma comincia ad apparire chiaro, rigonfio, come idropico. Questi fenomeni esprimono chiaramente, che la cellula reagisce dapprima con intensità allo stimolo chimico; che essa consuma in breve tutti i materiali di cui disponeva, formando con essi numerosi e grossi granuli zimogenici; che poi un ulteriore stimolo non serve se non a produrre una imbibizione della cellula e una emissione da essa di materiali acquosi. Infatti le analisi densimetriche e chimiche fatte sui secreti degli animali pilocarpinizzati dimostrano una continua diminuzione

di sostanze solide e attive, con il crescere della quantità dell'alcaloide iniettato (Sabbatani).

a) Particolarmente interessanti sono i fenomeni di ipersecrezione che si verificano nelle *cellule mucipare*: prima di parlarne è necessario dire qualche cosa sulla secrezione del muco in condizioni normali.

Secondo Hoyer, che esaminò una grande quantità di cellule mucipare di varii animali, il processo della secrezione della mucina comincia con la formazione di piccoli granuli assai refrangenti (colorabili col metodo di Altmann), che egli considerò come costituiti da una sostanza *mucinogena* da cui proverrebbe poi la mucina.

Pfitzner, Paneth, Bizzozero, Apáthy convengono anche essi, che la secrezione della mucina avviene col meccanismo delle secrezioni granulari, e di ciò si ha un esempio anche più palese nelle cellule mucipare dell'intestino di vari anfibi.

In queste i granuli si originano, come altrove si è detto, nel nucleo e, fuoriusciti da esso, si raggruppano in una schiera che comincia a percorrere il citoplasma nel senso della lunghezza della cellula: in prossimità dello sbocco cangiano di costituzione chimica, non si colorano più con la fuxina acida, ma cominciano a mostrare le reazioni metacromatiche proprie della mucina [1]), finalmente si fondono in una massa unica, in una vera goccia di mucina, la quale poi si distacca dalla cellula alla fine dell'atto secretorio (v. fig. 60).

Fig. 60. — Secrezione della mucina negli epiteli intestinali di *Spelerpes*: *a*, una cellula nel momento in cui termina un atto secretorio e ne incomincia un altro: una goccia di mucina sta per uscire dalla cellula, mentre nuovi granuli secretori si formano vicino al nucleo; *b*, periodo intermedio dell'atto secretorio: alcuni granuli hanno cambiato di costituzione chimica e stanno per formare una goccia di muco. Ingr. 1050 d. (da Galeotti).

Sperimentalmente si può con facilità produrre una ipersecrezione di muco, servendosi della pilocarpina o del ioduro di potassio. Allora si ha dapprima produzione di numerose goccie di muco e poi idropisia della cellula, la quale assume così un aspetto jalino od omogeneo, tantochè non si può più distinguere (se non si usano i metodi microchimici speciali per la mucina) dal suo prodotto di secrezione, e quindi è stato da molti ammesso che, nei casi di ipersecrezione di muco, si abbia sempre una metamorfosi mucosa di intiere cellule caliciformi [2]).

---

[1]) Riguardo a queste reazioni, v. pag. 196.

[2]) Griffini studiò in modo particolareggiato come si presentavano tali fenomeni nella *mucosa tracheale*, allorchè questa veniva posta in presenza di sostanze irritanti. Egli vide che, per azione di soluzioni deboli di tartaro stibiato o d'ammoniaca, si verificava soltanto ipersecrezione di muco; con soluzioni più forti di queste stesse sostanze o per trattamento con olio di croton subentravano fatti di infiammazione considerevole e processi degenerativi degli epiteli.

Spontaneamente si verifica una ipersecrezione di muco, ogni qualvolta una causa irritante qualsiasi agisca sui tessuti in cui esistono cellule mucipare, e così questo fenomeno accompagna sempre i processi infiammatori delle membrane mucose, processi che, come è noto, dànno luogo ad un essudato catarrale, il quale è appunto caratterizzato dalla presenza di quantità rilevanti di mucina.

b) Nella *tiroide* le anomalie della secrezione raggiungono una intensità notevole e provocano alterazioni assai gravi nella struttura istologica, nella forma e nelle dimensioni generali dell'organo (gozzo). Si tratta sempre di fatti di ipersecrezione, uniti anche a processi degenerativi degli epiteli, e, poichè nella tiroide non esistono condotti escretori comunicanti con l'esterno, il secreto si accumula negli alveoli, li dilata enormemente e produce per compressione l'atrofia di alcune pareti alveolari, dimodochè queste poi si rompono e diversi alveoli entrano in comunicazione fra loro, formando grandi cavità che restano ripiene della cosidetta *sostanza colloide* la quale è appunto, per lo meno in gran parte, un prodotto di secrezione degli epiteli tiroidali.

Nelle cellule della tiroide normale, secondo le recenti ricerche di Andersson e di Hürthle, si producono due diverse sostanze di origine secretoria. Una di queste fu da Andersson chiamata *secreto cromatofilo* e appare sotto forma di granuli intensamente colorabili; l'altra, detta *secreto cromatofobo,* è una sostanza semiliquida, jalina e che da Hürthle fu asserito essere identica alle sostanze colloidi, che si trovano in vari processi degenerativi. In certe condizioni patologiche, aumenta assai la produzione di questa ultima sostanza; tutte le cellule epiteliali ne appaiono ripiene, assumendo così un aspetto speciale, per il quale ricevettero appunto il nome di *cellule colloidi* (Langendorf). Riguardo alle cause che producono questi fatti di ipersecrezione nella tiroide poco sappiamo di preciso. È certo (e ciò risulta dalle esperienze di estirpazione) che la funzione di questa ghiandola è quella di regolare i processi del ricambio materiale: le cellule tiroidee producono sostanze che probabilmente sono destinate ad agire quali antitossine sui prodotti tossici del ricambio, in modo da neutralizzare la azione di questi ultimi, o da causarvi successive disgregazioni a fine di renderli meno tossici o più facilmente eliminabili. In ogni caso la presenza, nel sangue, di questi prodotti tossici del ricambio è lo stimolo normale per l'attività secretoria della tiroide; un aumento di tale stimolo provoca una esagerazione della funzione secretoria e spesso anche una ipertrofia dell'organo. A queste conclusioni erano già arrivati molti fra gli autori che si erano occupati di studiare la etiologia del gozzo e le alterazioni del ricambio, le quali si presentano insieme a questo fatto morboso: ora poi una tale opinione è stata confermata dalle esperienze sugli animali, poichè si è visto, che basta iniettare nel sangue di un animale alcuni dei prodotti del ricambio e specialmente le sostanze che rappresentano il risultato di decomposizioni degli albuminoidi (amidoacidi, basi allossuriche), per vedere aumentati i processi secretivi della tiroide. La bile principalmente è capace di stimolare la tiroide ad una notevole ipersecrezione, e Hürthle potè assicurarsi di ciò, esaminando le tiroidi di cani colpiti da itterizia per legatura del coledoco o per avvelenamento con *toluendiamina.*

c) Nelle *ghiandole salivari*, i processi di secrezione degli epiteli compren-

dono due ordini di fatti: produzione di materiali liquidi, che si manifesta con la comparsa di vacuoli nel protoplasma e produzione di zimogene che si manifesta con la formazione di granuli nel nucleo e nel citoplasma. Particolari alterazioni di questi processi sono state osservate da Zardo nelle cellule salivari di conigli infettati con virus rabido. Tali alterazioni consistono: in un aumento progressivo, dal giorno della infezione fino a quello della morte, nella produzione dei materiali liquidi, tanto che, alla fine, le cellule appaiono enormemente vacuolizzate e imbevute di acqua (*idropisia cellulare*) — in una decrescenza nella produzione dei materiali solidi che va dal giorno della infezione fino alla comparsa dei sintomi clinici della rabbia.

d) Nei *reni* sono state studiate anomalie di secrezione, specialmente in casi di nefrite parenchimatosa, spontanea o sperimentalmente provocata negli animali. Cornil osservò, quale produzione secretoria anomala, certe grosse vescicole, contenenti una sostanza di natura albuminoide, le quali si formavano nell'interno del citoplasma degli epiteli renali, ingrandivano assai e si versavano poi nel lume del canalicolo. Egli ammette, seguendo la teoria di Virchow, che nelle cosidette infiammazioni parenchimali, le cellule renali assorbano grandi quantità di sostanze nutritizie, e che le sovraccennate vescicole siano il risultato di una incompleta elaborazione di queste sostanze. Formazioni analoghe furono constatate anche da Bizzozero, il quale affermò che esse prendevano una parte importante nella formazione di certi cilindri jalini, i quali così non sarebbero altro che prodotti di una secrezione anormale ed intensa, ristagnanti in certi tratti dai canalicoli.

Dal punto di vista strettamente citologico, le alterazioni della secrezione renale furono studiate da Trambusti, il quale asserisce che tale processo si compie in condizioni patologiche, anche in elementi cellulari in preda ad avanzate metamorfosi regressive; e solo si sospende nella atrofia profonda degli epiteli renali. In ogni caso, però, si può notare un notevole disordine dei fatti che caratterizzano gli atti secretori: i granuli sono sempre diminuiti in numero e, invece di essere disposti regolarmente in una parte della cellula, sono disseminati in modo irregolare per tutto il citoplasma; inoltre compaiono delle vescicole omogenee, contenenti una sostanza albuminoide, e spesso dei granuli in dissoluzione, le quali vescicole spezzano in più punti l'orletto, che delimita le cellule renali verso l'interno del canalicolo, e poi cadono nel lume del canalicolo stesso.

II. — *Iposecrezione.*

La diminuzione di intensità nelle funzioni secretorie è spesso una fase che sussegue ad un periodo di ipersecrezione, quando le cellule si sono esaurite nella loro esagerata attività. Nella curva riprodotta a pag. 244 si ha una espressione di ciò: al massimo della secrezione salivare, provocata dalla pilocarpina, segue una rapida diminuzione della quantità di secreto emesso nella unità di tempo.

La iposecrezione può rappresentare semplicemente uno stadio di riposo della cellula secernente, passato il quale, la cellula può riprendere la sua funzionalità specifica. Ma talvolta gli stimoli che determinarono la iperse-

crezione furono anche causa di alterazioni profonde, irreparabili del citoplasma, ed allora lo stato di iposecrezione, che vi sussegue, non è altro che l'espressione di un deperimento della cellula, e la capacità secretoria continua a diminuire, finchè si sospende del tutto, salvo il caso che subentrino processi di rigenerazione del citoplasma. La fig. 61 mostra appunto uno stadio intermedio durante il succedersi di questi fenomeni: essa rappresenta una cellula della mucosa stomacale di uno *Spelerpes*, intossicato con la pilocarpina. In una metà della cellula si manifesta ancora una intensa attività secretoria, caratterizzata dalla presenza di grossi vacuoli, tra i quali sono rimasti ancora granuli di secrezione, colorati dalla fuxina; nell'altra metà sono subentrati già dei processi degenerativi (caratterizzati dalla comparsa di granuli colorati in verde) ed ivi è cessata la formazione di vacuoli e di granuli fuxinofili.

Fig. 61. — Cellule a una ghiandola stomacale di *Spelerpes* dopo una iniezione di pilocarpina. Grandi vacuoli secretori: pochi granuli secretori in una parte della cellula: nell'altra sono subentrati fenomeni degenerativi, caratterizzati dalla presenza di granuli colorati in verde. Ingr. 1050 d. (da Galeotti).

Quando poi le influenze, capaci di determinare processi degenerativi nelle cellule ghiandolari, sono molto intense, si può avere la diminuzione o la cessazione completa dell'attività secretoria, senza che la cellula sia passata per uno stato di ipersecrezione.

Oltre a ciò la iposecrezione può verificarsi in seguito all'azione di stimoli inibitori, che agiscano sui protoplasmi cellulari o sulle terminazioni nervose che ad essi si distribuiscono. Un esempio di tali fatti si ha, somministrando una piccola dose di atropina ad un animale, poichè, come è noto, la atropina fa diminuire la secrezione delle ghiandole salivari, delle ghiandole sudorifere, ecc. Osservando al microscopio gli organi di un animale così trattato, si può vedere un rimpiccolimento, talvolta considerevole, di tutte le cellule e la diminuzione o la scomparsa completa dei granuli fuxinofili e dei vacuoli che, come abbiamo più volte detto, rappresentano de prodotti di secrezione.

Consimili fatti furono osservati da Léon e Théohari, nelle cellule della mucosa gastrica dei cani, che avevano subito la sezione del pneumogastrico. Questi autori affermano che, dopo un tale atto operatorio, le cellule principali delle ghiandole dello stomaco non presentano più nè filamenti basali di prozimogene, nè granulazioni secretorie.

III. — *Fenomeni secretori in cellule di natura patologica.*

Su questo argomento gli studi già fatti si riferiscono prevalentemente alle cellule di tumori epiteliali, le quali, appunto perchè di origine epiteliale, conservano spesso il carattere della facoltà secretoria. Nel trattare un po' intimamente di tale questione, è necessario riferire alcune delle più importanti osservazioni sopra particolarità istologiche, riscontrate nei tumori e che hanno fatto pensare a processi secretori anomali.

a) Corpuscoli di Russell. — Il Russell, circa 10 anni or sono, scoprì nei tessuti cancerosi alcuni grossi granuli rotondi (di 4-12 μ di diametro), che mostravano una affinità speciale per la fuxina acida. Egli considerò questi granuli come parassiti, ma Klein, che poco dopo riprese a studiare la questione con la scorta della teoria di Altmann, affermò che questi corpuscoli fuxinofili di Russel hanno una origine eguale a quella dei granuli di Altmann, che sono cioè bioblasti ingranditi per assimilazione di grasso. In tal modo il Klein viene implicitamente ad ammettere che i corpuscoli di Russel siano elementi di secrezione, perchè come tali Altmann considera i bioblasti, quando si sono ingrossati e trasformati per assunzione di grasso.

Dopo Klein sono state esposte opinioni differentissime sopra questi corpuscoli [1], e Lubarsch, che in un recente lavoro ha riassunto tale discussione, così conclude: « Non sappiamo ancora come si formino queste sfere fuxinofile, se si tratti di una specie di secrezione delle cellule o di un fatto degenerativo. È molto probabile, a parer mio, che questi due fatti insieme sussistano. In condizioni normali, sembra che si tratti piuttosto di un processo di secrezione di granuli che, liberati dalle cellule, confluiscano; in condizioni patologiche possono unirsi a questo processo anche dei fenomeni degenerativi ». Tale opinione di Lubarsch ci sembra certamente la più attendibile e possiamo quindi affermare che i corpuscoli di Russell sono prodotti di secrezione, accumulati negli spazi connettivali tra le cellule (poichè tale è appunto la disposizione dei corpuscoli di Russell), per mancanza di condotti escretori che conducono via dal tessuto il secreto formatosi [2].

b) Altri fatti di secrezione nei tumori furono descritti da Raum, il quale osservò dei granuli speciali nei carcinomi della mammella: questi granuli

---

[1]) È inutile riportare qui altre svariatissime ipotesi sulla natura dei corpuscoli di Russell, ipotesi che non hanno alcuna attendibilità. Cfr. a tale proposito i lavori di Lubarsch citati nell'indice bibliografico di questo capitolo.

[2]) Togliamo da un lavoro riassuntivo di Lubarsch le seguenti notizie sulla presenza dei corpuscoli di Russell in differenti tessuti. Russell, oltre che nei cancri (43 volte in 45 casi) li ritrovò in un *Ulcus cruris*, in una tubercolosi articolare, nelle gomme della laringe e delle meningi; Klein ebbe occasione di osservarne in vari tumori, in prodotti tubercolari, nelle capsule surrenali atrofiche, Niehus in un caso di *Carernitis chronica;* Sachs in diverse alterazioni patologiche dello stomaco; Seifert in focolai d'infiammazione acuta e cronica, in produzioni sifilitiche e tubercolari, in polipi, nelle tonsille ipertrofiche, ecc.; Cornil e Alvary nel rinoscleroma, Lubarsch ed altri in papillomi, in fibromi, in sarcomi, in adenomi, in linfomi, nel midollo delle ossa dei leucemici in molti focolai infiammatori, nelle produzioni actinomicotiche, ecc.

erano di differenti grandezze, non liberi completamente, ma piuttosto come inclusi in una sostanza omogenea; talvolta essi formavano catene più o meno lunghe, somiglianti a quelle degli streptococchi. Raum trovò fra questi anche molti granuli di grasso e potè osservare stadi di passaggio tra i granuli fuxinofili e i granuli di grasso.

Goldmann pure ha visto consimili granuli nelle cellule di linfomi maligni, e, dopo aver discusso sulla natura di questi granuli, conclude che probabilmente essi rappresentano un prodotto specifico del protoplasma di queste cellule. Un altro autore che descrive granuli entro e tra le cellule dei carcinomi è Touton, il quale però non si pronunzia sul significato di questi elementi.

In cancri cilindroepiteliali delle mucose fu poi constatata la secrezione di mucina; nei cancri del fegato si verificò la capacità delle cellule cancerigne di produrre la bile (Hansemann).

Infine si deve notare che Hansemann e Lubarsch hanno trovato che in casi di cancri del pancreas, della tiroide, delle capsule soprarenali, benchè i tumori avessero sostituito tutto il parenchima normale di questi organi, non si era presentato nè diabete, nè cachessia strumipriva, nè morbo di Addison, il che (secondo questi autori) non si può spiegare, se non ammettendo che le cellule dei cancri avessero seguitato a disimpegnare le funzioni secretorie delle cellule dei corrispondenti organi normali.

Più chiaramente Podwyssotzky si esprime sul valore di questi fenomeni, e si avvicina anche, con l'ammettere in essi la compartecipazione del nucleo, allo schema sovraesposto sulla secrezione. Questo autore vide nelle cellule dei cancri certe goccie jaline e particolari formazioni cristalloidi, che designò come prodotti dell'attività metabolica del protoplasma. Il nucleo o, secondo Podwyssotzky, la sua sostanza paranucleinica, prenderebbe una parte importante nella formazione di questi elementi di secrezione.

Passiamo adesso ad esaminare più particolareggiatamente i fenomeni secretori in alcuni tumori epiteliali, preparati con i metodi che abbiamo ricordato per lo studio dei fatti secretori in genere.

c) *Fenomeni di secrezione nei cancri dello stomaco.* — Nei primi periodi dello sviluppo di questi tumori si hanno delle formazioni che hanno un tipo perfettamente ghiandolare. Hauser studiò accuratamente un tale sviluppo e vide che esso si iniziava con alterazioni di qualità e di disposizione degli epiteli nel fondo delle ghiandole. In sostituzione delle cellule principali e di rivestimento e delle cellule caliciformi si stabilivano epiteli cilindrici speciali, più intensamente colorabili, ancora riuniti in tubi di aspetto ghiandolare. Israel afferma che, nell'incominciare della neoformazione, le ghiandole della mucosa stomacale si allungano e appaiono ramificate nelle loro sezioni più profonde; intanto anche le cellule epiteliali si modificano nel loro aspetto e si mostrano irregolari di forma. Prolificando, queste cellule si raggruppano in cordoni e nidi che sempre meno ricordano la primitiva disposizione ghiandolare. Analoghe descrizioni si trovano in Plicque, che studiò vari carcinomi ghiandolari di animali domestici. Sottoponendo tali tumori a ricerche sottili, ci si può persuadere che i fenomeni secretori sono spiccatissimi in questi tessuti neoformati, e avvengono in un modo poco diverso da quello che si verifica per le cellule normali, finchè le cellule cancerose costituiscono dei veri tubi ghiandolari; poi le deviazioni dalla norma sono tanto

più considerevoli, quanto più il tipo ghiandolare diviene indistinto. Nelle cellule che costituiscono tubi ghiandolari (cellule per lo più cilindriche), si può osservare in genere la produzione di granuli piccolissimi, che hanno una origine nucleare, che si dispongono in gruppi e traversano così il citoplasma, ingrossandosi anche e versandosi poi nel lume del tubo. Nelle cellule disposte in cordoni e nidi atipici, e che sono di forma irregolare, si vedono granuli in diverse quantità e differentemente disposti: allorchè se ne riscontrano molti nel citoplasma, il nucleo ne è quasi sprovvisto e viceversa: in altre cellule si vedono dei gruppetti di granuli intorno al nucleo, in altre solo dei granuli assai grossi nelle sezioni più periferiche del citoplasma. Questi ultimi sono destinati ad essere espulsi dalle cellule, e, poichè non esistono cavità ghiandolari destinate a raccoglierli, essi si raggruppano negli spazi intercellulari ove si fondono insieme, formando corpuscoli più grossi, o sono disciolti dai liquidi intercellulari e così introdotti nel circolo.

d) Secrezione nei cancri dell'utero. — Nei carcinomi adenomatosi dell'utero, nei quali predomina una struttura ghiandolare, poichè si hanno in genere molte formazioni tubulari ramificate, i fenomeni secretori sono spesso molto evidenti e ripetono il tipo precedentemente descritto. Nei luoghi ove la struttura ghiandolare è meno regolare e le cellule hanno perduto la loro forma cilindrica, si può vedere la formazione di corpuscoli (plasmosomi) di dimensioni considerevoli, che hanno talvolta affinità per i colori basici, talvolta si colorano con la fuxina acida. Anche questi plasmosomi tendono ad uscire dalle cellule e rimangono negli spazi intercellulari. Finalmente, allorchè il tipo ghiandolare è del tutto perduto e le cellule sono riunite in semplici cordoni e nidi compatti, la produzione dei granuli è assai minore, e questi granuli, di dimensioni assai piccole, non sono probabilmente altro che prodotti del ricambio materiale delle cellule cancerose: in questi casi le capacità secretorie si sono ridotte a fatti di semplice escrezione cellulare.

e) Secrezione negli epiteliomi cutanei. — Tra gli epiteli atipici che costituiscono questi tumori non è difficile trovarne alcuni che mostrino fenomeni secretori. Si tratta allora, in genere, di produzioni di granuli più o meno grandi, che al solito fuoriescono dalle cellule e si ammucchiano negli spazi intercellulari. Galeotti osservò in un epitelioma cutaneo dell'avambraccio, in cui si trovavano cariocinesi asimmetriche, cellule con nucleo ipercromatico, e cellule con nucleo ipocromatico e vide che le prime mostravano fenomeni secretori assai spiccati (granuli numerosi e di dimensioni considerevoli), mentre nelle seconde la produzione granulare era del tutto insignificante. Questa osservazione conferma l'opinione di Hansemann e Klebs, che esporremo a suo luogo, che cioè per le cariocinesi asimmetriche si abbia una ineguale ripartizione dei caratteri ereditari nelle cellule figlie.

La presenza di cellule secernenti negli epiteliomi della cute si può spiegare in due modi, o che esse provengano, più o meno direttamente, dagli elementi ghiandolari (ghiandole sebacee) che si trovano nella cute stessa, ovvero che nel processo di anaplasia subìto dalle cellule durante la proliferazione neoplastica, ricompaiano quei caratteri secretori che esistono certamente latenti nelle cellule dei tegumenti, giacchè da esse, durante lo sviluppo embrionale, si producono anche elementi ghiandolari [1].

[1] Cfr. a questo proposito la teoria sull'anaplasia esposta nel capitolo VII.

Appunti bibliografici.

PFLÜGER. *Die Speicheldrüsen*, Stricker's Handbuch der Gewebelehre, Vol. I, Leipzig, 1871.

NUSSBAUM, *Ueber den Bau und die Thätigkeit der Drüsen*, Archiv f. mikr. Anat. Vol. XIII, Vol. XV, Vol. XVII.

LANGLEY, *On the changes in serous glands during secretion*, Journal of Physiology, 1879, V. II. — *On the structure of secretory cells and on the changes which take place in them during secretion*, Journ. internat. d'Anat., T. I, p. 69.

VAN GEHUCHTEN, *Le mécanisme de la sécrétion*, Anat. Anz., 1891, p. 12.

NICOLAS, *Contribution à l'étude des cellules glandulaires*, Arch. de phys. norm. et pathol., 1892, A. XXIV, T. IV, N. 2.

LANGERHANS, *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse*. Berlin, 1869.

KÜHNE und LEA, *Beobachtungen über die Absonderung des Pankreas*, Untersuchungen aus dem physiol. Institut der Universität zu Heidelberg. II. Verhandlungen d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, I.

LAGUESSE, *Sur l'histogénie du pancréas*, Comptes rendus de la Soc. de Biolog., 1893, T. V, serie 9, p. 696.

LÉON et THÉOHARI, *Modification histologiques de la muqueuse gastrique à la suite de la section des pneumogastriques*, C. R. de la Soc. de Biologie. T. LII, N. 9, 1900.

RAWITZ, *Ueber den feineren Bau der hinteren Speicheldrüsen der Cephalopoden*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 39, p. 596.

FERRARI, *Contributo allo studio della fisiopatologia della cellula epatica*, Rivista veneta di Scienze mediche, Vol. XIV, 1897.

TRAMBUSTI, *Contributo alla fisiopatologia della cellula epatica*, Pubblicazioni del Labor. di Anatomia dell'Università di Roma, 1896.

GALEOTTI, *Ueber die Granulationen in den Zellen*, Internationale Monatsschrift f. Anat. u. Phys., 1895, Vol. LII. — *Beitrag zur Kenntniss der Sekretionserscheinungen in den Epithelzellen der Schildrüse*, Arch. f. mikr. Anat., 1896. — *Sulle granulazioni cellulari nei carcinomi*, Il Policlinico, 1895.

CARNOY, *La biologie cellulaire*, Étude comparé de la cellule dans les deux règnes, 1884.

KORSCHELT, *Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Zellkernes*, Zool. Jahrb. Abtheil. f. Anat. u. Ontogenie der Thiere, Vol. IV, 1889.

LEYDIG, *Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Thiere*, Frankfurt, 1857.

LOEWIT, *Ueber Neubildung und Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen*, Ziegler's Beiträge, Vol. X, p. 288.

LUKIANOW, *Beitrag zur Morphologie der Zelle*, Archiv für Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1887.

TRAMBUSTI, *Contributo allo studio della fisiologia della cellula*, Lo Sperimentale, A. XLIX, fasc. II.

NUSSBAUM, *Ueber den Bau und die Thätigkeit der Drüsen*, Archiv f. mikr. Anat., Vol. XXI, p. 343.

GAULE, *Kerne, Nebenkerne und Cytozoen*, Centralblatt f. d. med. Wissenschaft, 1881, p. 561.

OGATA, *Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Secretion*, Archiv f. Physiol., 1883, p. 405.

PLATNER, *Die Entstehung und Bedeutung der Nebenkerne im Pankreas. Ein Beitrag zur Lehre von der Secretion*, Archiv f. mikr. Anat., Vol. XXXIII, Fasc. 2.

VAN GEHUCHTEN, *Recherches histologiques sur l'appareil digestif de la Phycoptera contaminata*, La Cellule, 1890, T. VI, fasc. 1.

JARISCH, *Zur Anatomie und Herkunft des Oberhaut- und Haarpigments bei Menschen und Säugethieren*, Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1891, N. 2.

HEIDENHAIN, *Physiologie der Absonderungsvorgänge*, Hermann's Handbuch der Physiologie, Vol. V.

WITTICH, *Physiologie der Nieren*, Archiv f. mikr. Anat., 1875, p. 74.

CHRZONSZCZEWSKY, *Zur Anatomie der Niere*, Virchow's Archiv, vol. XXI, p. 153.

KOWALEWSKY, *Ein Beitrag zur Kenntniss der Secretionsorgane*, Biologisches Centralblatt, Vol. IX, p. 33, 65, 127.

GRANDIS, *Modifications des épithéliums glandulaires durant la sécretion*, Arch. ital. de Biol., Vol. XIV, 1890.

CUÉNOT, *Etudes physiologiques sur les crustacés décapodes*, Arch. de Biol. T. XIII, Fasc. 2, p. 245.

GÄRTNER, *Allgemeine Pathologie der Harnsecretion*, Stricker's Vorlesungen über allg. u. exper. Pathologie, Wien 1877, p. 846.

STEIGER, *Beiträge zur Histologie der Nieren*, Virchow's Archiv, 1886, Vol. CII.

VAN der STRICHT, *Contribution à l'étude du mécanisme de la sécretion urinaire*, Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 1891, p. 961.

THOR ROTHSTEIN, *Intorno agli epiteli renali*, Biologiska Föreningens Förhandliugar. Stockholm 1891.

DISSE, *Ueber die Veränderungen der Nierenepithelien bei der Secretion*, Anatomische Hefte, 1892, Vol. II, Fasc. 2.

PFITZNER, *Die Epidermis der Amphibien*, Morphologisches Jahrbuch, Vol. VI.

HOYER, *Ueber Nachweis des Mucins in Geweben mittels der Färbemethoden*, Archiv f. mikr. Anat., Vol. XXXVI, p. 310.

PANETH, *Ueber die secernierenden Zellen des Dünndarmepithels*, Archiv f. mikr. Anat., Vol. XXXI, H. 2.

BIZZOZERO, *Sulle ghiandole tubulari del tubo gastro-enterico, e il rapporto del loro epitelio con l'epitelio di rivestimento*, Atti della R Accademia delle Scienze di Torino, V. XXIV, p. 110, e Archiv f. mikr. Anat., Vol. XXXIII.

APÀTHY, *Erfahrungen in der Behandlung des Nervensystems für histologische Zwecke*, Zeitschrift f. wissensch. Mikroskopie, Vol. IX. p. 15.

GRIFFINI, *Contribution à la pathologie du tissu épithélial cylindrique*, Arch. ital. de Biol., 1884, Vol. V.

ANDERSSON, *Zur Kenntniss der Morphologie der Schilddrüse*, Arch. f. Anat. u. Entwick., 1894.

HÜRTHLE, *Beiträge zur Kenntniss der Sekretionsvorgänge in der Schilddrüse*, Pflüger's Arch., 1894, Vol. 56.

CORNIL, *Nouvelles observations histologiques sur l'état des cellules du rein dans l'albuminurie etc.*, Journal de l'Anatomie et de la physiologie, Anno XV, 1879.

TRAMBUSTI, *Il meccanismo di secrezione ed escrezione delle cellule renali*. Ferrara, 1898.

RUSSELL, *Abstract of an adress on the characteristic organism of cancer*, The Lancet, 1890 e Brit. med. Journ., 1890.

KLIEN, *Ueber die Beziehung der Russell'schen Fuchsinkörperchen zu den Altmann'schen Zellgranulis*, Ziegler's Beiträge, Vol. XI, 125.

LUBARSCH, *Die albuminösen Degenerationen*, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, Abt. II, 1895.

RAUM, *Ueber granuläre Einschlüsse in Geschwulstzellen*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 39.

GOLDMANN, *Beitrag zu der Lehre von dem « malignen Lymphom »*, Centralbl. f. allg. Path., 1892, Vol. II.

TOUTON, *Ueber Russell'sche Fuchsinkörperchen und Goldmann'sche Kugelzellen*, Virchow's Arch. Vol. 132, Fasc. 2.

LUBARSCH, *Virchow's Arch.*, Vol. CXXXV.

HAUSER, *Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms*, Jena 1890.

ISRAEL, *Ueber die ersten Anfänge des Magenkrebses*, Berl. klin. Woch., 1890, N. 29.

PLICQUE, *Les tumeurs chez les animaux*, Revue de chirurgie, Vol. IX.

ZARDO, *Le alterazioni secretorie delle ghiandole salivari*, Lo Sperimentale, 1900.

CAPITOLO V.

Gli stimoli.

Teoria degli stimoli. — Rappresentazioni grafiche. — Legge della eguale reazione a stimoli di differente natura. — Stimoli fisiologici e patologici. — Classificazione degli stimoli. — Stimoli di gravitazione. — Stimoli meccanici. — Stimoli dipendenti da azioni molecolari. — Stimoli termici. — Stimoli fotici. — Stimoli elettrici. — Stimoli chimici.

A. — Teoria degli stimoli.

Come si è visto, allorchè le condizioni dell'ambiente, in cui si trova una cellula, rappresentano un *optimum* per la vita del protoplasma, questo si trova in uno stato di equilibrio corrispondente ad un ritmico alternarsi di atti anabolici e catabolici, compensantisi esattamente l'un l'altro: è stato pure accennato al fatto, che variazioni anche piccolissime delle condizioni dell'ambiente importano un turbamento di questo equilibrio, un accentuarsi dell'una o dell'altra fase metabolica, e a questo proposito abbiamo già introdotto la parola *stimolo*, di cui diamo qui ora, più esplicitamente, la seguente definizione.

Per *stimolo* si intende una variazione nella intensità dei fenomeni che avvengono nell'ambiente esterno di una cellula, a partire da quel grado di intensità, in cui la cellula stessa godeva di un perfetto equilibrio. Talvolta uno stimolo consiste nella comparsa di un elemento nuovo, che non entrava nelle condizioni dell'equilibrio fisiologico.

Se vede subito come il valore di stimolo sia relativo alle diverse specie di protoplasmi; poichè diverse sono per le varie cellule le condizioni di equilibrio. Ciò che per una cellula è condizione di equilibrio può essere stimolo per un'altra.

Le variazioni di intensità dei fenomeni, che avvengono nell'ambiente delle cellule, costituiscono stimoli tanto se esse variazioni si verificano nel senso negativo, quanto se avvengono nel senso positivo: in altre parole, fissata la intensità di un dato fenomeno, corrispondente ad una condizione di equilibrio per una cellula, essa cellula subisce una stimolazione tanto se la intensità del fenomeno stesso aumenta, quanto se diminuisce.

Vediamo ora quali sono i fenomeni che gli stimoli possono determinare sui protoplasmi.

Sotto l'influenza degli stimoli assimilativi (vedi pag. 210-211) si producono dei processi sintetici, il che vuol dire che si immagazzinano, in sostanze più altamente endotermiche, delle quantità di energie: vi è dunque un'apparente scomparsa di forze vive, una diminuzione delle attività cellulari: in altre parole gli stimoli assimilativi sono stimoli *inibitori*.

Al contrario gli stimoli dissimilativi provocano la esplosione, sotto forme attuali, delle energie immagazzinate nel protoplasma, durante le fasi anaboliche, provocano quindi un aumento, talvolta assai intenso, delle attività cellulari, quindi gli stimoli dissimilativi sono stimoli *eccitatori*.

Questo scoppio delle forze vive, sotto l'influenza di uno stimolo, questo aumentare delle attività cellulari, prende il nome di *reazione allo stimolo*.

Se poi la intensità degli stimoli dissimilativi oltrepassa certi limiti, o se gli stimoli stessi si ripetono con molta frequenza, i processi di disintegrazione divengono così profondi e così gravi, che non possono essere riparati nelle susseguenti fasi anaboliche; ne segue una diminuzione della energia totale del protoplasma ed allora le esplosioni delle forze vive sono anche minori del normale, diminisce cioè l'attività delle cellule e si ha quel fenomeno che è compreso col nome di *paralisi*.

Stimoli dissimilativi ancor più intensi possono poi provocare disintegrazioni irreparabili di parti di protoplasma (*processi di metamorfosi*), cioè essi allora divengono *cause* di stati morbosi delle cellule. Infine gli stimoli divengono causa di morte, quando la loro intensità è tale, che essi valgano a scuotere e a distruggere rapidamente quelle architetture molecoiari del protoplasma da cui, come più volte abbiamo detto, dipendono essenzialmente tutti i processi vitali.

Cosicchè, riassumendo, possiamo dire che: variando la intensità di uno qualsiasi dei fenomeni che avvengono nell'ambiente di una data cellula, tanto nel senso dell'aumento, quanto nel senso della diminuzione e a partire da un valore di intensità del fenomeno a cui corrisponde uno stato d'equilibrio del protoplasma, nelle cellule prima si producono *reazioni*, poi *paralisi*, poi *stati morbosi* (per i quali le paralisi si fanno ancor più gravi), e finalmente si ha la *morte* del protoplasma.

I. — *Rappresentazioni grafiche.*

Possiamo rappresentare graficamente questo succedersi di fenomeni fisiologici e patologici, determinati dal variare di intensità degli stimoli.

A tal proposito imaginiamo di riportare sull'ascissa le variazioni di intensità di un fenomeno, che avvenga nell'ambiente di una cellula, e per ordinate prendiamo le variazioni della capacità funzionale preponderante (la funzione specifica p. es.) della cellula stessa. La curva risultante sarà nel caso più generale del tipo seguente (fig. 62).

Partiamo da quel valore di intensità del fenomeno considerato che avviene nell'ambiente di una cellula e che corrisponde allo stato d'equilibrio del protoplasma (*optimum*); quivi la funzione cellulare presa in esame abbia il valore dell'ordinata A; variando l'intensità sia a destra sia a sinistra dell'*optimum*, si ha uno stimolo a cui corrisponde, come *reazione*, un innalza-

mento della funzione stessa, innalzamento che prosegue fino a raggiungere, tanto a destra quanto a sinistra, un massimo B e B'. Variando ancora l'intensità del fenomeno considerato comincia a diminuire la reazione, finchè tale diminuzione corrisponde ad ordinate minori di A, che siano C e C', ed allora si ha la *paralisi*: tale abbassamento prosegue poi finchè le condizioni dell'ambiente non sono più compatibili con la vita e si ha allora la *morte* del protoplasma. Veniamo ad un caso reale che corrisponda ad una simile curva, ideata nel modo sopraddetto. Rappresentiamo sulla ascissa va-

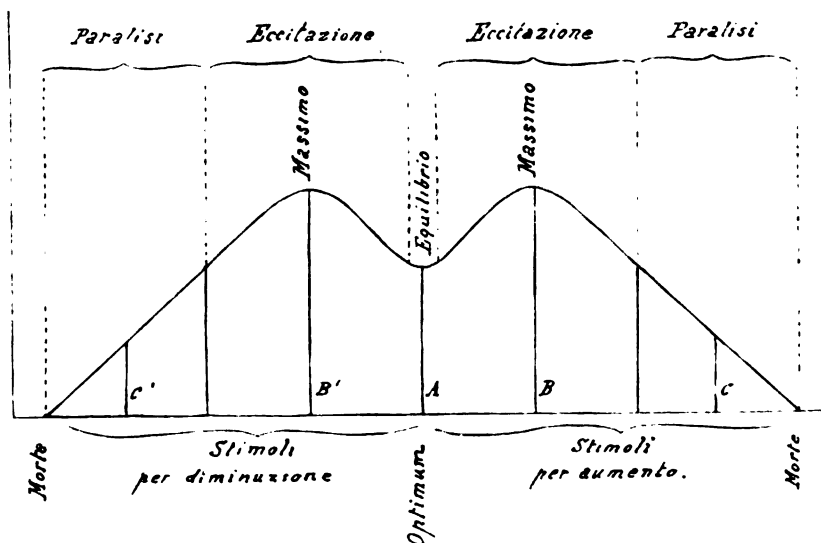



Fig. 62. — Curva ideale degli stimoli.

lori proporzionali alle pressioni osmotiche di soluzioni acquose, in cui siano posti a nuotare spermatozoi (di *Strongylocentrotus lividus*), e come ordinate dei valori che dipendono dalle velocità dei moti degli spermatozoi stessi (vedi fig. 63). L'equilibrio fisiologico, cioè una motilità normale, corrisponde ad una pressione osmotica per cui è $\Delta = 2{,}25$ [1]); allorchè Δ aumenta o diminuisce, la motilità degli spermatozoi aumenta fino a raggiungere due massimi, che si trovano presso a poco in corrispondenza di $\Delta = 1{,}76$ e $\Delta = 2{,}54$ e poi tale motilità va diminuendo ed è minore della norma in corrispondenza di $\Delta = 1{,}50$ e $\Delta = 2{,}75$ finchè a $\Delta = 0{,}99$ e $\Delta = 3{,}35$ si arresta del tutto; gli spermatozoi sono morti.

Come è naturale non sempre queste curve degli stimoli rispondono ad un tipo completo simile a quello che sopra è stato riprodotto. Assai spesso tali

[1]) Con Δ è indicato l'abbassamento del punto di congelazione delle varie soluzioni adoperate. Questa quantità è (come è noto) approssimativamente proporzionata alla pressione osmotica delle soluzioni stesse.

curve sono modificate in una parte o nell'altra e ciò specialmente, quando, a certe intensità, gli stimoli esercitano una influenza inibitrice.

Così p. es., considerando sulle ordinate la motilità delle ciglia vibratili di certi epiteli in dipendenza dalle variazioni di temperatura, riportate sull'ascissa, si può avere, tenendo conto delle esperienze di Engelmann, una curva in cui la parte a sinistra del punto corrispondente all'*optimum* manca del massimo, che si vede nelle due curve precedenti, e quivi invece la curva

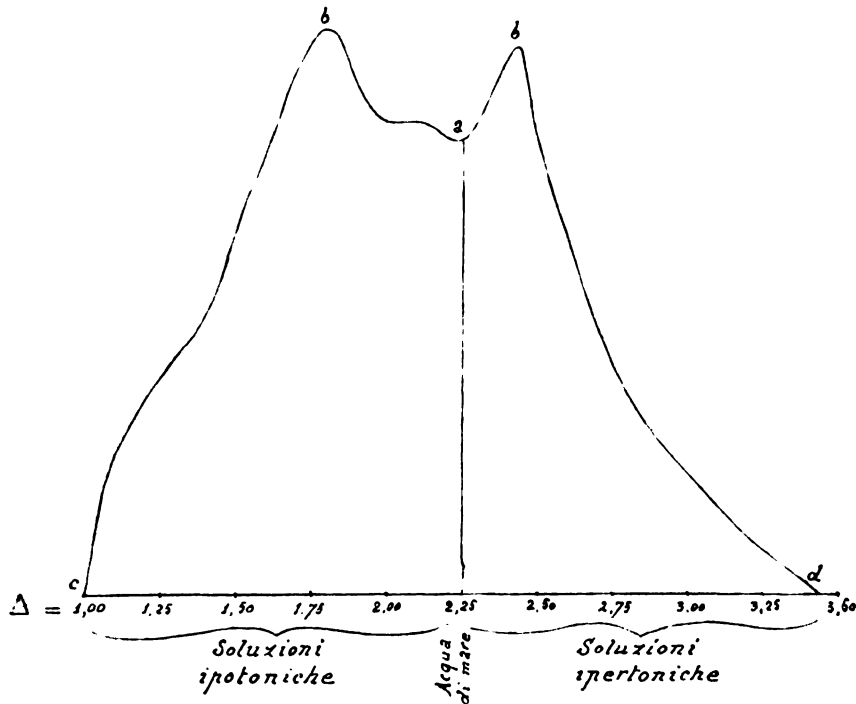



Fig. 63. — Curva rappresentante le variazioni della motilità degli spermatozoi di *Strongylocentrotus lividus* in soluzioni di varia concentrazione. Con Δ è indicato l'abbassamento del punto di congelazione delle varie soluzioni.

discende uniformemente sino all'ascissa. Ciò perchè gli abbassamenti della temperatura esercitano una influenza inibitoria sui movimenti delle ciglia vibratili, e per abbassamenti più accentuati si hanno, per l'iniziarsi di fatti disgregativi nel protoplasma, fenomeni di vera paresi e quindi si ha un continuo diminuire della motilità di queste cellule. Invece, a destra dell'*optimum*, cioè per aumenti di temperatura, si hanno fenomeni di eccitazione motoria che raggiungono un massimo, diminuiscono poi fino a cadere sotto la norma e finalmente terminano, quando la temperatura non è più compatibile con la vita di questi epiteli.

Recentemente Bergel ha ripetuto tali esperimenti ed ha visto che il mo-

vimento delle ciglia di epiteli vibratili si affretta assai da 27°-28°, finchè ha raggiunto un massimo a 35°. Aumentando ancora la temperatura, questi movimenti si indeboliscono e si fanno sempre più lenti finchè a 42° cessano del tutto.

Come altro caso particolare, consideriamo quello in cui lo stimolo consista nella comparsa di un elemento estraneo, che non entra a far parte dell'ambiente normale di una cellula. Allora la curva dello stimolo va modificata in questo, che il punto della curva corrispondente all'equilibrio nor-

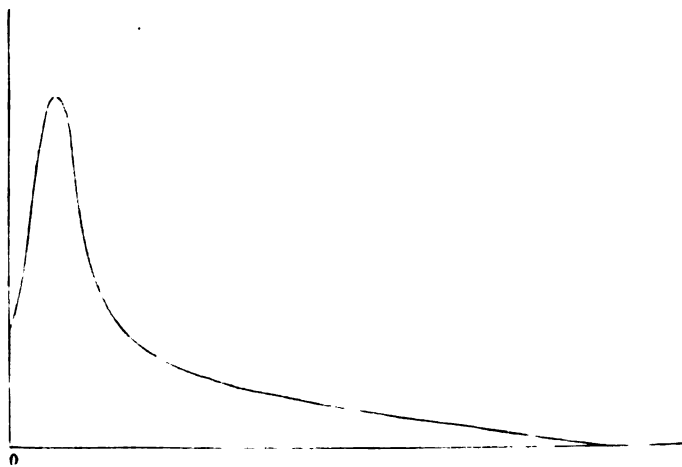



Fig. 64. — Curva rappresentante le variazioni della attività nelle cellule salivari di cane in dipendenza di dosi crescenti di pilocarpina, iniettata nelle vene dell'animale.

male della cellula si deve trovare sullo zero dell'ascissa e la curva si svolge soltanto dalla parte dell'ascissa positiva.

Si tratti, p. es., della comparsa nel liquido ambiente d'una cellula, di una sostanza che in condizioni normali non vi si trova. Se rappresentiamo sull'ascissa le concentrazioni di questa sostanza estranea, l'equilibrio fisiologico della cellula corrisponde a una concentrazione 0. Aumentando questa concentrazione, può aumentare la funzionalità della cellula considerata, finchè si raggiunga un massimo che è poi seguìto da uno stato di paralisi, il quale termina colla morte della cellula che ha soggiaciuto all'influenza di tale sostanza estranea.

Quale esempio concreto di queste curve che si riferiscono a stimolazioni chimiche, ne vogliamo riportare una che risulta da recenti esperienze di De Riu. In essa le ordinate rappresentano le intensità della reazione delle cellule salivari (intensità misurate dalla quantità di saliva secreta nell'unità di tempo) sotto lo stimolo di dosi diverse, crescenti, di pilocarpina, le quali dosi sono rappresentate sull'ascissa. A 0 dosi di pilocarpina si ha una secrezione media, normale di saliva; questa aumenta rapidamente per l'iniezione

di pochi milligrammi dell'alcaloide, raggiunge ben presto un massimo, poi declina, divien minore del normale e finalmente la secrezione si annulla (v. fig. 64).

II. — *Legge dell'eguale reazione a stimoli di differente natura.*

Fissata una specie di cellule, stimoli differenti, di conveniente intensità, che agiscano su di esse, vi provocano una identica reazione. Così p. es. stimoli di diversa natura che agiscano su fibre muscolari, producono sempre la contrazione di queste; stimoli che agiscano su cellule secernenti, vi producono l'intensificarsi o il ripetersi affrettato degli atti secretori. Questo principio, che fu formulato da Giovanni Müller, è ben comprensibile, se si pensa che la reazione di una cellula di fronte ad uno stimolo dipende da fattori propri della cellula stessa, dal modo cioè con cui essa è architettata per le trasformazioni delle sostanze e delle energie alle quali la cellula stessa è destinata.

Come corollario di questo principio si vede subito, che, date varie specie di cellule, uno stesso stimolo che agisce su di esse con la stessa intensità può aver per risultato differenti reazioni.

III. — *Stimoli fisiologici e patologici.*

Non è possibile di stabilire in un modo generale quando uno stimolo, per variare di intensità, perda il carattere di stimolo fisiologico, e divenga causa di alterazioni morbose. Però questa determinazione può farsi in molti casi particolari, tenendo conto della natura degli stimoli e delle cellule su cui essi agiscono. Inoltre vi è da considerare il fatto, che uno stimolo di data intensità può spingere certe cellule ad una reazione, che nulla ha di patologico per la cellula stessa, ma che può aver conseguenze funeste per l'organismo a cui tali cellule appartengono.

A seconda della diversa specie di cellule, su cui uno stimolo di data intensità agisce, si può avere come risultato che alcune di queste cellule rispondono a tale stimolo con reazioni che non si allontanano di troppo dalla norma fisiologica, mentre in altre tale stimolo provoca stati di paresi od anche alterazioni funzionali o strutturali di carattere assolutamente patologico.

Da questa considerazione si comprende come certi fenomeni morbosi, che si verificano in un organo, composto di varie specie di cellule, assumano un aspetto assai complicato, dovendosi tali processi morbosi in parte a fenomeni attivi e formativi che si svolgono su talune specie di cellule, in parte a fatti di paralisi, accompagnati da alterazioni degenerative che avvengono in altre specie di cellule. Una sostanza tossica, p. es., che agisca su di un organo

parenchimale può stimolare gli elementi connettivali di esso a fenomeni attivi di moto e di proliferazione ed avere invece una influenza paralizzante e degenerativa sugli elementi epiteliali. Dall' insieme di questi fatti seguono alterazioni funzionali e istologiche particolarissime, che saranno prese in considerazione in altra parte di questo trattato (vedi *Inflammazione*).

B. — Classificazione degli stimoli.

Per la classificazione degli stimoli possiamo ricavare un criterio dalla definizione di questa parola, definizione che, come abbiamo detto, può generalizzarsi anche in casi in cui lo stimolo corrisponda alla comparsa di un elemento che non fa parte dell'ambiente normale di una cellula.

Siccome i fenomeni si possono classificare a seconda delle varie forme di energia a cui essi si riferiscono, così possiamo ritenere questo criterio anche per il caso in cui questi fenomeni assumano il valore di stimoli. E quindi, tenendo conto delle varie forme di energia, secondo la distinzione di Maxwell, possiamo dividere gli stimoli in:

1.° stimoli che consistono in variazioni della energia di gravitazione;
2.° stimoli meccanici;
3.° stimoli che dipendono da azioni molecolari;
4.° stimoli termici;
5.° stimoli fotici o luminosi;
6.° stimoli elettrici.
7.° stimoli chimici.

Per riguardo all'ultima forma dell'energia — la energia magnetica — non abbiamo stimoli che vi corrispondano, giacchè sembra che le variazioni degli stati magnetici nell'ambiente delle cellule non abbiano influenza su di esse.

Finalmente vi è un'altra categoria di stimoli, i quali consistono in azioni che le cellule viventi esercitano le une sulle altre. Questi stimoli, che possono essere chiamati *vitali*, hanno una grande importanza, anzi si può dire che predominano nello svolgersi delle varie funzionalità dei metazoi. Come esempio ricorderemo gli stimoli nervosi che, partendo dai centri e propagandosi per i nervi, giungono alle cellule di differenti organi e vi provocano reazioni di varia intensità e fenomeni di inibizione. Non è nostro compito di occuparci di questi stimoli, di cui lo studio appartiene esclusivamente alla fisiologia.

Studi esatti e completi sulla azione degli stimoli di qualsiasi genere sopra varie cellule animali e vegetali appartengono all'avvenire. Per ora noi, fondandoci sulle poche ricerche che da alcuni biologi sono state fatte in campi assai ristretti e quasi esclusivamente per riguardo alla fisiologia

cellulare, possiamo soltanto affermare la possibilità di compiere tali ricerche, la possibilità di applicare i metodi della fisiologia cellulare allo studio dei fenomeni morbosi delle cellule, possiamo soltanto intravedere l'importanza di queste ricerche e i vantaggi che per la scienza attendiamo dai loro risultati.

È questa una delle vie più belle che si apre ai patologi, desiderosi di conoscere più intimamente quei fatti morbosi, dei quali per ora noi conosciamo in genere la fenomenologia solo da un lato, dal lato cioè delle modificazioni morfologiche che per essi si stabiliscono nei tessuti.

Data la scarsità dei resultati sperimentali ottenuti in questo campo per riguardo alla patologia cellulare, non potremo, nella esposizione che andiamo facendo, che indicare assai sommariamente le vie seguìte sino ad ora nelle ricerche di fisiologia della cellula e fissare così anche l'indirizzo che gli esperimenti di patologia cellulare dovrebbero avere per tale rapporto.

Di alcuni capitoli, noi potremo esporre poco più che il titolo, che, appunto per conservare l'ordine della esposizione, crediamo opportuno di non tralasciare.

I. — *Stimoli di gravitazione.*

È certo che la forza di gravità influisce assai sopra alcune manifestazioni vitali ed in ispecie sopra la misura e la direzione dell'accrescimento e sopra i movimenti di cellule libere.

Col nome di *geotropismo* si indica l'influenza della gravità sull'accrescimento degli organismi e sopra i movimenti delle cellule. In botanica il geotropismo è assai ben conosciuto perchè le piante son tutte in qualche modo geotropiche; e mentre ad es. le radici hanno un geotropismo positivo, cioè nella direzione della gravità, i tronchi e i rami hanno un geotropismo negativo, nel senso contrario alla gravità. È certo che anche sull'accrescimento dei tessuti degli animali superiori e sul metabolismo cellulare in genere la gravità deve avere una influenza notevole; tuttavia le ricerche su questo campo non sono molto numerose e ricorderemo solo quelle di Pflüger sulle uova di rana, le quali dimostrarono che la direzione della segmentazione è determinata dalla gravità. Anche Hertwig studiò la influenza della gravità sullo sviluppo delle uova di echinodermi e potè osservare che a seconda della posizione dell'uovo si distribuiscono variamente i materiali dell'uovo stesso e ciò ha un'influenza notevole sul modo con cui ulteriormente la segmentazione procede.

Sulle cellule mobili (infusori, spermatozoi) il geotropismo è stato studiato da Schwarz, da Massart e specialmente da Jensen, il quale osservò che i parameci mostrano un geotropismo negativo, perchè, messi in un tubo di vetro contenente acqua e tenuto verticalmente, essi si radunano alla estremità superiore del tubo.

Gli stimoli di pressione, che consistono nel cangiamento della pressione

a cui una cellula è in un dato istante sottoposta, o nella differenza di pressione in due punti diversi dell'organismo, determinano fenomeni che si chiamano di *barotropismo*. Anche questi fenomeni furono studiati sopra infusori, su spermatozoi e su bacteri.

II. — *Stimoli meccanici.*

1. — *Fenomeni d'eccitazione.*

Azioni meccaniche consistenti in urti più o meno violenti ed improvvisi, in sfregamenti, in vibrazioni ritmicamente ripetute, provocano in tutte le cellule animali reazioni, spesso assai vivaci. Per riguardo alle cellule isolate abbiamo su questo proposito bellissimi studi di Verworn. Egli osservò in certi radiolari e infusori ciliati la produzione di sostanze di natura secretoria in seguito ad eccitazioni meccaniche. Le amebe, gli *Actinosphaerium*, stimolati col mezzo di scosse anche lievi, si contraggono e arrestano le correnti protoplasmatiche che si vedono nel loro citoplasma. « Per un urto anche debole (dice Verworn) gli pseudopodi si retraggono e quindi il loro contorno, prima liscio, diventa rugoso: ma se poi la scossa è più forte, gli pseudopodi vengono ritirati con tal forza nel corpo protoplasmatico, che le loro estremità, le quali erano appiccicate per mezzo di sostanze di origine secretoria al piano sottostante, sono strappate via dall'energica trazione ».

Negli infusori dotati di ciglia le azioni meccaniche provocano più rapide vibrazioni, e negli animali fosforescenti marini più intensa produzione di luce.

Anche nelle cellule costituenti tessuti si possono con grande frequenza osservare fenomeni reattivi in seguito ad azioni meccaniche (compressioni, sfregamenti) esercitate da corpi solidi estranei. Nelle mucose si ha subito ipersecrezione di muco per parte delle cellule caliciformi; negli epiteli vibratili si ha aumento dei moti delle ciglia, i quali moti, se si tratta, per esempio, di corpuscoli che si siano introdotti nelle vie respiratorie, tendono ad allontanare questi corpuscoli. Nello stesso tempo si possono avere dilatazioni dei vasi (per paralisi della loro tonaca muscolare), trasudazione di siero, migrazione di leucociti, insomma tutta la fenomenologia di un processo infiammatorio.

2. — *Fenomeni di paralisi.*

I fenomeni di paralisi in seguito ad azioni meccaniche sono più rari ad osservarsi, e si hanno in genere soltanto quali conseguenze di vibrazioni ritmiche che hanno durato a lungo.

Horwath e Reinke affermarono, che sotto l'influenza di tali vibrazioni diminuisce o si arresta lo sviluppo dei bacteri, e più recentemente Meltzer dimostrò che vibrazioni regolari possono in realtà produrre gravi alterazioni nel metabolismo del protoplasma, per cui le funzionalità di questo rimangano diminuite od annullate completamente.

Anche nei tessuti degli animali superiori si verificano facilmente fatti di atrofia e processi degenerativi per azioni compressive, che durino per un tempo sufficientemente lungo.

III. — *Stimoli dipendenti da azioni molecolari.*

Fra questi stimoli gli unici, di cui si conosca in parte l'influenza sulle cellule, sono quelli che consistono in variazioni della pressione osmotica nei liquidi che circondano le cellule stesse.

Già accennammo all'importanza massima che hanno i fenomeni osmotici per riguardo alle cellule in generale, e si comprende come le variazioni della pressione osmotica abbiano una influenza grandissima su tutte le funzionalità cellulari. Tuttavia pochissime sono le nozioni precise che abbiamo su questo argomento, sebbene adesso molte ricerche si vadano facendo in questo campo interessantissimo.

Hertwig ha studiato l'azione di soluzioni di $NaCl$ di diversa concentrazione sulle uova di rana. Vide che in una soluzione al 0,9 % cominciava la segmentazione, ma si arrestava poi al 2.° giorno; in una soluzione al 0,8 % si sviluppava l'embrione fino allo stato di blastula (3 giorni); in una soluzione al 0,7 % fino alla gastrulazione (4 giorni). Soluzioni più concentrate diminuivano la vitalità dell'uovo ed influivano più sul citoplasma che non sul nucleo, dimodochè talvolta il nucleo seguitava a dividersi, mentre il citoplasma rimaneva indiviso, e si producevano così cellule tri- e tetranucleate. In soluzioni di concentrazione più debole (0,6 %) lo sviluppo proseguiva, ma conduceva alla formazione di *mostruosità*; il che dimostra, secondo Hertwig, che piccolissime alterazioni dell'ambiente hanno una notevole influenza sull'ontogenesi, fino a produrre malformazioni.

Inoltre, a questo proposito, dobbiamo ricordare le esperienze già citate a pag. 242, sugli spermatozoi di *strongylocentrotus*, e come queste cellule in soluzioni leggermente ipo- e ipertoniche mostrino movimenti affrettati, a cui poi susseguono stati di paralisi per l'accentuarsi dell'ipo- o dell'ipertonicità.

Più recentemente Loeb osservò che, tenendo delle uova non fecondate di echinodermi per qualche tempo in acqua di mare concentrata per evaporazione o in altre soluzioni saline piuttosto concentrate e poi riportandole nell'acqua di mare normale, avveniva la segmentazione di queste, benchè si fosse potuta escludere la presenza di qualunque spermatozoo. Queste esperienze furono ripetute con eguali risultati da Giard per riguardo alle uova di *Asteria Rubens* e da Morgan per quelle di *Arbacia*. Una tale segmentazione anomala si può spiegare, secondo questo autore, ammettendo che nelle uova esista latente una forza che le spinga alla segmentazione; che normalmente sia lo spermatozoo quello che determina l'entrata in azione di una tal forza; ma che anormalmente anche squilibri osmotici possano servire come stimoli a tale attività di segmentazione.

Tonotassi.

Con questo nome comprendiamo i fenomeni motori che su certe cellule mobili provocano soluzioni di differente pressione osmotica. Gli esperimenti si fanno in modo analogo a quello usato per lo studio dei fenomeni chemiotattici, riempiendo dei tubicini di vetro con soluzioni di una sostanza chemiotatticamente indifferente e di conosciuta concentrazione, oppure congiungendo con un filo di liquido due goccie, deposte sopra un portaoggetto e delle

quali una sia di un liquido isotonico rispetto alla cellula da studiarsi, l'altra di un liquido ipo- o ipertonico. Jennings ha fatto su questo rapporto uno studio assai particolareggiato, usando come cellule mobili i parameci e prendendo per soluzioni anisotoniche delle soluzioni di zucchero. A questo proposito riferiamo una delle osservazioni di Jennings: «Una goccia di soluzione di zucchero molto ipertonica è più dannosa per i parameci, che una goccia di liquido chimicamente molto attivo, perchè in questo caso la chemiotassi negativa avverte i parameci assai prima che il punto pericoloso sia da loro raggiunto, cosicchè essi possono nuotare in un'altra direzione, mentre la soluzione di zucchero non agisce come stimolo, finchè non è cominciata la plasmolisi e l'infusorio vi si è cacciato dentro così bene che non può più scapparsene».

IV. — *Stimoli termici.*

Su questo argomento le ricerche sono più numerose e conclusive. I limiti entro cui possono variare le temperature, pur rimanendo le cellule in condizioni normali, sono assai ristretti per cellule appartenenti a certi organismi (animali *omotermi*), mentre per altri (animali *poichilotermi*) tali limiti sono abbastanza ampi. In ogni modo è certo che gli abbassamenti o gli innalzamenti della temperatura intorno a quel punto che rappresenta un *optimum* per la vita di una cellula, costituiscono degli stimoli per la sostanza vivente e vi inducono fenomeni di inibizione o di eccitazione e stati di paralisi.

1. — *Stimoli per aumento di temperatura.*

Engelmann nelle amebe e negli epiteli a ciglia vibratili, Kühne in certi protisti, Verworn in certi rizopodi, Rossbach negli infusori osservarono un aumento di rapidità nei moti di traslazione o vibratori, allorchè la temperatura si innalzava di poco su quella dell'ambiente in cui tali cellule vivono.

Maurel descrisse nei leucociti riscaldati dei movimenti vivaci ed un aumento nella produzione delle loro granulazioni caratteristiche. Spath osservò fenomeni di ipersecrezione gastrica per l'ingestione di cibi assai caldi. Penzo potè constatare un aumento nel numero delle figure cariocinetiche che comparivano nei tessuti in rigenerazione o che servivano a riparare una lesione prodotta in un arto di un animale, allorchè manteneva quest'arto ad una temperatura un po' superiore a quella normale, e quindi concluse che l'aumento della temperatura rappresenta uno stimolo alla moltiplicazione cellulare. Galeotti confermò questo risultato e di più potè constatare che la temperatura superiore alla norma, nel mentre stimola certe cellule nella cariocinesi, fa sì che per questo stimolo esuberante le cellule compiano processi cariocinetici atipici (cariocinesi asimmetriche o multipolari).

Quando la temperatura dell'ambiente supera di molto quella che è l'*optimum* per le cellule considerate, la reazione allo stimolo termico assume un carattere decisamente patologico: così osservò Sachs (nelle cellule vegetali) fenomeni di contrazione esagerata del protoplasma che si riduceva in ammassi rotondi, e Klemm, pure in cellule vegetali tenute alla temperatura di 12° 45", movimenti vivacissimi del protoplasma, formazione di nodi densi, rottura di filamenti protoplasmatici. Tutti questi fenomeni scomparivano

col tornare delle cellule nelle condizioni primitive di temperatura; invece a temperature ancor più elevate incominciano fenomeni degenerativi che non possono più regredire. Anche nelle esperienze sovraricordate di Engelmann, di Kühne, di Rossbach, di Verworn fu osservato che, innalzando la temperatura sopra 45° i fenomeni di eccitazione scomparivano, lasciando il posto a fenomeni di depressione, cioè i movimenti delle cellule o delle loro ciglia andavano diminuendo fino a cessare del tutto. Si ha poi talvolta un irrigidimento (dai tedeschi chiamato *Wärmestarre*) che, secondo Kühne, dipende semplicemente da una coagulazione delle proteine protoplasmatiche. In questo stato le cellule hanno perduto tutte le loro funzioni motrici, secretorie, ecc.

Il limite più alto della temperatura compatibile con la vita, o meglio il grado di temperatura, per cui le funzioni cellulari si annullano, varia assai secondo la specie delle cellule considerate. Per le cellule dei metazoi terrestri in generale questo grado sta fra 40° e 50°, per quelle dei metazoi marini è un po' più basso — vicino a 40° — per alcuni protisti è intorno a 69°, mentre alcuni bacteri, e ancor più le loro spore, sopportano benissimo temperature assai elevate, 100°-120°.

2. — *Stimoli per abbassamenti di temperatura.*

Se la temperatura cade sotto al punto, che rappresenta la condizione di equilibrio fisiologico delle cellule, si hanno raramente fenomeni di eccitazione. Tuttavia Hermann potè osservare vivaci fenomeni di contrazione in muscoli raffreddati, e Afanassiew provocò eccitazione in alcuni nervi mediante un brusco abbassamento di temperatura.

Invece fenomeni d'inibizione e di paralisi sono le più frequenti conseguenze dei raffreddamenti, a cui siano esposte le cellule. Si ha in generale un irrigidimento (dai tedeschi chiamato *Kältestarre*), accompagnato da completa sospensione d'ogni funzionalità cellulare. Se il raffreddamento non fu assai intenso e non durò troppo a lungo, non avviene la morte delle cellule, e basta un successivo regolare riscaldamento per far ricomparire le varie funzionalità cellulari. Grawitz, per esempio, osservò che cellule ciliate di polipi nasali, conservate a bassa temperatura, presentavano ancora dopo 7-9 giorni movimenti vibratili.

Sembra che il citoplasma risenta più che il nucleo degli abbassamenti di temperatura. Dewildemann dimostrò che a 8°-9° la mitosi delle cellule vegetali non giunge a termine per paralisi degli elementi citoplasmatici. Demoor invece osservò in cellule di *Tradescanzia* tenute a + 3° o + 4° che, mentre il citoplasma si paralizza e mostra una degenerazione vacuolare, la mitosi continua lentamente. O. Schultze trovò che uova fecondate di rana, tenute a 0°, si arrestano nel loro sviluppo, per riprenderlo poi quando sono poste di nuovo in condizioni normali.

Riguardo al limite più basso di temperatura compatibile con la vita, è noto che la maggior parte delle cellule degli organismi superiori muoiono a temperature vicine al punto di congelamento (0° fino a — 7°).

Alcuni anfibi e pesci possono invece sopportare impunemente la congelazione (Pflüger), e, secondo Pictet, gli epiteli vibratili della rana possono riprendere i loro movimenti, anche dopo aver subìto un raffreddamento fino a — 90°.

I bacteri resistono ad una temperatura bassissima (Emmerich), i fermenti della birra non muoiono a — 113° e certi semi e spore sopportano anche una temperatura di — 200° (Pictet).

V. — *Stimoli fotici.*

1. — *Fenomeni di eccitamento*

La luce ha una grandissima influenza sul metabolismo cellulare. Basti citare come esempio le cellule vegetali, contenenti clorofilla, nelle quali la luce vale, com'è noto, ad effettuare la sintesi importantissima dell'amido. Gli stimoli fotici bastano a determinare movimenti in certi bacteri ed infusori. Engelmann ha sperimentato con un bacterio, il *Bacterium photometricum*, che si muove soltanto sotto l'influenza di raggi luminosi. Verworn ha pure studiato i moti di certi infusori ciliati sotto l'influenza della luce bianca e delle luci colorate nelle diverse regioni dello spettro.

2. — *Eliotropismo.*

Col nome di *eliotropismo* o *fototassi* si comprende l'influenza che la luce esercita nello stimolare le cellule a fatti di accrescimento o di moto. Loeb e Driesch si occuparono dell'eliotropismo per riguardo agli animali superiori, mentre Strassburger, Stahl, Engelmann studiarono i fenomeni eliotropici in organismi inferiori, unicellulari e risultò che gli organismi unicellulari sono assai sensibili di fronte ai raggi luminosi, specialmente di fronte a quelli a vibrazioni brevi, come il bleu ed il violetto (Cohn, Strassburger).

Alcuni organismi unicellulari sono attratti dalle sorgenti luminose e si muovono verso di esse (*eliotropismo positivo*), altri se ne allontanano, quasi temendo la luce (*eliotropismo negativo*).

3. — *Fenomeni di paralisi.*

La luce solare raramente esercita un'azione paralizzante. Tuttavia è certo che certi bacteri patogeni divengono incapaci di secernere i loro veleni se coltivati, rimanendo esposti alla luce: altri, *cromogeni*, non producono più in queste condizioni i loro pigmenti caratteristici; ciò indicherebbe un'azione paralizzante sulle attività metaboliche di questi esseri unicellulari. Secondo Verworn le noctiluche e altri animali marini fosforescenti non producono più fosforescenza, se esposti per qualche tempo alla luce.

Più che la luce solare, è attiva la luce elettrica, specialmente nei casi in cui è prodotta da macchine di straordinaria potenza: si sono riscontrati così fenomeni degenerativi e di necrosi sulla pelle di individui esposti permanentemente a tali raggi luminosi. Ogneff potè dimostrare in simili casi gravi alterazioni nelle cellule della cornea di questi individui, alterazioni che erano precedute da fatti di moltiplicazione cellulare atipica.

VI. — *Stimoli elettrici.*

L'azione degli stimoli elettrici è stata profondamente studiata in fisiologia, specialmente per riguardo agli apparecchi nervosi e muscolari degli organismi superiori, ma noi non possiamo entrare in tali questioni, che sono di assoluta spettanza dei fisiologi.

È certo che le correnti indotte e galvaniche hanno in genere un'influenza sul metabolismo di tutte le cellule, sulle loro attitudini secretorie, sulla loro facoltà riproduttiva e finalmente sulle loro capacità di movimenti.

Riguardo al metabolismo ed alla nutrizione delle cellule possiamo dire che deboli correnti faradiche esercitano un'influenza favorevole e stimolano tali processi; tantochè l'applicazione di dette correnti può essere utile per impedire fatti di atrofia che vadano svolgendosi in un organo. Le correnti galvaniche invece, allorchè hanno la tensione necessaria a vincere la resistenza opposta dai tessuti animali, in modo che con essi tessuti possa venir chiuso un circuito e *durano per molto tempo*, impediscono il regolare svolgersi del metabolismo: quindi hanno quasi sempre un'azione degenerativa.

Kühne e Verworn osservarono nelle cellule animali, sottoposte a correnti galvaniche di una certa intensità, fenomeni di paralisi, accompagnati più tardi da fenomeni degenerativi, anche morfologicamente rivelabili, che incominciavano dalla parte dell'anode. Eschl, infiggendo degli elettrodi aghiformi in vari tessuti animali e chiudendo poi il circuito, osservò fatti di colliquazione al catode e di raggrinzamento all'anode, di più un leggero svolgimento di gas. Notevole è l'influenza delle correnti elettriche sui fatti di moltiplicazione cellulare e specialmente sul processo cariocinetico. Ricorderemo a questo proposito le esperienze di Roux e di Hertwig sulle anomalie di segmentazione delle uova di rana e di echinodermi per opera di correnti elettriche, passanti nei liquidi ove queste uova si trovano immerse. Galeotti, applicando gli elettrodi di un rocchetto d'induzione sulla pelle in rigenerazione delle salamandre, potè constatare speciali anomalie della cariocinesi, dipendenti particolarmente da contrazioni anormali delle fibrille dei fusi e da aberrazione delle anse cromatiche.

Sul movimento di cellule libere o di cellule fisse e cigliate, l'influenza degli stimoli elettrici è stata studiata in modo particolare da Kühne, che già nel 1864 osservava speciali reazioni di motilità dell' *Actinosphaerium Eichhornii* di fronte a stimoli elettrici, da Engelmann e da Golubeff che presero in considerazione le amebe ed i leucociti, da Kraft che sperimentò sulle ciglia vibratili di vari infusori.

Galvanotropismo.

Le speciali attitudini di motilità, che acquistano gli organismi unicellulari sotto l'influenza di stimoli elettrici, sono comprese col nome di *galvanotropismo*.

Sugli infusori, sui rizopodi, sui leucociti, le osservazioni di galvanotropismo hanno dato risultati molto interessanti. Le esperienze si fanno generalmente nel modo seguente. Si dispongono sul portaoggetti, a piccola distanza l'uno dall'altro, due elettrodi impolarizzabili e fra essi si versano alcune goccie d'acqua, in cui nuotano gli organismi di cui si vuole studiare

il galvanotropismo, per esempio, dei parameci. Chiudendo il circuito si vedono i parameci radunarsi tutti intorno al catode, mentre l'anode resta libero; aprendo il circuito i parameci si disperdono per il liquido ritornando poi al catode qualora il circuito venga nuovamente chiuso.

Anche sulle ciglia e sugli pseudopodi la corrente galvanica induce fenomeni di eccitamento polare e determina la direzione dei movimenti di questi organi cellulari.

VII. — *Stimoli chimici.*

Il protoplasma vivente è sensibilissimo ai cambiamenti nella composizione chimica dei liquidi da cui è circondato e per questo tali variazioni, che sono chiamate *stimoli chimici*, hanno una importanza essenziale nella biologia delle cellule.

Da una parte le modificazioni dell'ambiente chimico delle cellule possono riferirsi soltanto alle quantità delle sostanze che normalmente vi si trovano, cioè si hanno allora in questo ambiente variazioni quantitative e non qualitative; dall'altra si hanno variazioni qualitative, che consistono nella comparsa nei liquidi intercellulari di sostanze assolutamente estranee al normale metabolismo cellulare.

1. — *Variazioni nella quantità delle sostanze che costituiscono l'ambiente fisiologico delle cellule.*

Le sostanze che normalmente costituiscono gli ambienti fisiologici in cui le varie cellule si trovano, possono dividersi in tre categorie, per riguardo al loro modo di comportarsi di fronte al metabolismo delle cellule stesse.

Da una parte si hanno sostanze indifferenti (acqua, Na Cl, ecc.) che servono come veicoli, e di cui le variazioni quantitative, finchè restano entro limiti così ristretti che non entrino in iscena considerevoli variazioni della pressione osmotica, non hanno influenza sul protoplasma.

Una seconda categoria è costituita da quelle sostanze che servono per i fatti integrativi del protoplasma.

Come vedremo nel capitolo seguente, queste sostanze possono, secondo alcuni (Cohnheim), servire da *stimoli* per quei fatti, che i patologi chiamano *fenomeni progressivi* e che consistono nella ipertrofia, nella rigenerazione, nell'intensa moltiplicazione cellulare. Ma d'altra parte è stato detto non esser possibile che l'abbondanza di materiali nutritizi provochi l'atto metabolico della reintegrazione (assimilazione), giacchè questa è da considerarsi piuttosto come un fatto di compenso per una perdita (catabolica) precedentemente subìta dal protoplasma. L'abbondanza dei materiali necessari per il metabolismo dovrebbe provocare piuttosto le azioni disintegrative, e quindi le funzionalità cellulari che consistono in emissioni e non in immagazzinamenti di energie.

Però è impossibile decidere, anche nel caso che alla sovrabbondanza di materiali nutritizi susségua un aumento delle funzionalità specifiche di certe cellule (per esempio: contrattilità per le fibre muscolari, secrezione per le cellule ghiandolari), se tale aumento sia provocato dai materiali nutritivi stessi, agendo questi come stimoli, o se non piuttosto si tratti di una in-

fluenza assai indiretta, e cioè che le cellule, disponendo in abbondanza di queste sostanze, riparino più facilmente e più prontamente le perdite subìte nello svolgersi della loro funzione e questa perciò appaia più duratura e più intensa.

In ogni modo sono presentemente così scarsi i dati di fatto su queste delicate questioni del metabolismo cellulare, che ogni affermazione sulla natura della reazione provocata dalle sostanze nutritizie, considerate quali stimoli, sarebbe ingiustificata e prematura.

Questa osservazione va ripetuta anche pel caso della terza categoria di sostanze, alla quale abbiamo accennato, poichè anche per riguardo a queste dovremo contentarci più che altro di considerazioni teoriche.

In questa terza categoria comprenderemo i prodotti del catabolismo, cioè le sostanze che provengono dalle disintegrazioni del protoplasma.

Aumentando moderatamente la produzione di questi elementi catabolici, si ha dapprima una stimolazione di fatti assimilativi e quindi un aumento in certi *fenomeni progressivi* della cellula [1]), si ha cioè, se ci riferiamo alla curva generale degli stimoli, un *massimo*.

Aumentando ancora i fenomeni del catabolismo essi cominciano invece ad agire come fattori di disintegrazione, e per essi la funzionalità cellulare discende rapidamente, finchè possono avvenire tali disintegrazioni che nel protoplasma degenerato si annulli ogni funzionalità.

Di queste influenze deleterie dei prodotti catabolici si hanno infiniti esempi nella patologia, sia in casi di ristagno di queste sostanze nei liquidi nutritizi, in caso di diminuita funzionalità degli emuntori naturali dell'organismo, sia in caso di produzione esagerata di tali prodotti del ricambio, per esagerato lavoro di certi organi, sia infine per la iniezione negli animali, a scopo di esperimento, di prodotti del ricambio (urea, amidoacidi, basi alloxuriche, acidi biliari, ecc.).

2. — *Veleni*.

Passiamo adesso a trattare degli *stimoli chimici rappresentati da sostanze estranee al metabolismo normale delle cellule*. Dobbiamo cioè trattare dell'azione dei *veleni*, esponendo brevemente, in gran parte secondo le idee del Loew, i vari modi con cui differenti sostanze chimiche agiscono sul protoplasma, specialmente inducendovi fatti di paralisi e processi degenerativi.

Possiamo dividere i veleni, a seconda del meccanismo con cui agiscono, in:

Veleni ossidanti; veleni catalitici; veleni che agiscono formando dei sali con le proteine protoplasmatiche; veleni specifici.

a) *Veleni ossidanti*. — Si tratta di sostanze che producono ossidazioni nelle proteine protoplasmatiche, alterandone quindi profondamente la struttura. Tali sono l'ozono e l'acqua ossigenata; gli acidi cromico e manganico e i loro sali; i clorati, i bromati, i iodati; alcuni composti del fosforo e dell'arsenico. Le virtù antisettiche di queste sostanze dipendono appunto dalle

---

[1]) Cfr. a questo proposito il capitolo seguente riguardo alla ipertrofia compensatoria.

ossidazioni che esse sono capaci di produrre sulle cellule bacteriche, con cui vengano in contatto.

A questo proposito ricorderemo le esperienze di Paneth, che dimostrarono che l'acqua ossigenata è un forte veleno per molti infusori ed alghe. Nelle cellule vegetali produce la morte dopo qualche tempo, senza che precedano contrazioni del protoplasma, il quale si riduce ad un ammasso di filamenti, in parte liberi, in parte uniti a rete, assai bene visibili.

b) *Veleni catalitici.* — In questa categoria si comprendono certi composti del carbonio, non dotati di spiccate proprietà basiche nè acide, e che in genere esercitano sul protoplasma un'influenza anestetizzante. Tali sono l'etere, il cloroformio, il cloralio, il tetracloruro di carbonio, il metilal, gli alcoli in genere, il solfuro di carbonio e, della serie aromatica, l'anetolo, la canfora, il nitrobenzolo, ecc.

È noto che questi composti modificano, con la semplice loro presenza, la velocità di alcune reazioni chimiche, e poichè tali azioni di presenza si chiamano *catalitiche*, così giustamente il Loew ha trasportato questo nome anche per riguardo alle loro azioni sul protoplasma vivente.

Naegeli ammette che in queste sostanze esistano speciali moti intermolecolari degli atomi, e che questi moti, propagandosi alle molecole protoplasmatiche, ne disturbino sia l'architettura, sia i movimenti intermolecolari propri del protoplasma vivente. Loew accetta questa ipotesi di Naegeli, che ben si accorda con la sua teoria sullo stato fisico-chimico del protoplasma.

Per riguardo a questi veleni catalitici, citeremo dapprima le esperienze di Demoor sulle cellule dei peli della *Tradescanzia* che egli sottopose all'azione del cloroformio o della paraldeide. Egli osservò dapprima un affrettamento dei movimenti del protoplasma, poi comparsa di granuli, forte vacuolizzazione e dopo 2-5 minuti questi movimenti cominciavano a diminuire, finchè si aveva una completa paralisi. Anche i leucociti si comportano analogamente: dapprima si hanno movimenti assai vivaci, in ispecie nel jaloplasma, da cui talvolta in questi moti si distaccano perfino dei frammenti rotondi; poi tali movimenti diminuiscono, i leucociti divengono più chiari e refrangenti, poi jalini e finalmente si immobilizzano e muoiono. O. e R. Hertwig esperimentarono queste sostanze su cellule sessuali degli echinodermi, e poterono constatare una paralisi degli spermatozoi, e una minore capacità di divisione nelle uova fecondate.

Anche l'H agisce come un veleno catalitico; Kühne vide che sotto l'influenza di questo gas certe amebe e certi infusori si contraevano e poi si paralizzavano. Demoor osservò nelle cellule di tradescanzia e nei leucociti fatti analoghi a quelli dianzi descritti per il cloroformio. Questo autore afferma che l'H non impedisce lo svolgersi dei processi cariocinetici, perchè la sua azione si fa sentire in grado assai minore sul nucleo che non sul citoplasma.

c) *Veleni che agiscono salificando le proteine protoplasmatiche.* — Loew dice che le proteine somigliano agli amidoacidi in quanto che, come questi, possono unirsi con altre sostanze, funzionando ora come acidi ora come basi e formando così dei sali.

1.° *Acidi.* — Allorchè alcuni acidi vengono a contatto con sostanze proteiche si formano subito delle sintonine: se queste sostanze proteiche costituiscono dei protoplasmi si hanno quindi profonde alterazioni nella struttura di essi.

Gli acidi minerali agiscono assai più potentemente degli acidi organici, perchè maggiore è il loro grado di dissociazione, e sono assai tossici anche se diluiti estremamente: se concentrati, producono profonde disorganizzazioni e coagulazioni del protoplasma.

Galeotti, usando soluzioni diluitissime d'acido cromico, vide aumentare i processi cariocinetici negli epiteli di salamandra in rigenerazione: questi processi cariocinetici mostravano sovente notevoli anomalie. L'acido borico ha, secondo Roux, una strana influenza su certi embrioni nel primo stadio del loro sviluppo, giacchè per esso muoiono e si desquamano le cellule della doccia midollare, mentre gli altri epiteli dell'ectoderma rimangono inalterati.

È notevole la resistenza che certe cellule mostrano di fronte ad alcuni acidi minerali, anche assai concentrati: a questo proposito ricorderemo le cellule della mucosa stomacale, che non subiscono alterazioni per opera dell'acido cloridrico, secreto dalle ghiandole stomacali. Certi gasteropodi marini posseggono ghiandole che secernono liquidi che contengono il 2 o il 3 °|₀ di acido solforico. Il bacillo del carbonchio, secondo Drymont, resiste ad una soluzione di HCl all' 1 %, anche per 48 ore.

Gli acidi organici sono, come si è detto, assai meno attivi, ed alcune cellule vegetali possono vivere benissimo circondate da succhi fortemente acidi. Al contrario la *Spirogira* è sensibilissima all'acido citrico e basta una soluzione al 0,1 % di questo acido per ucciderne tutte le cellule.

2.° Gli *alcali* distruggono l'organizzazione del protoplasma, combinandosi colle sue proteine e costituendo così degli albuminati. A concentrazioni sufficienti gli alcali sono capaci di dissolvere completamente il protoplasma. In ogni caso, dopo il trattamento con alcali, si ha un rigonfiamento delle cellule che in parte si deve a fenomeni osmotici, in parte alla formazione di albuminati, in parte a dissoluzione del protoplasma. Klemm studiò questi fenomeni nelle cellule vegetali e vide dapprima avvenire processi di vacuolizzazione, poi la formazione di una sostanza schiumosa per parte del protoplasma e finalmente la completa dissoluzione di esso.

Una soluzione di ammoniaca all'1 % provoca nelle cellule della *Tradescanzia*, secondo Demoor, movimenti assai vivaci e irregolari, poi si hanno fenomeni in parte di vacuolizzazione, in parte di coagulazione e i movimenti cessano del tutto. Il nucleo sembra essere meno del citoplasma sensibile all'azione dell'ammoniaca, tantochè, secondo Demoor, il processo cariocinetico può ancora compiersi regolarmente.

3.° *Sali dei metalli pesanti.* — Si ha probabilmente tra le proteine protoplasmatiche e questi sali una reazione consistente in questo: che il metallo sostituisce l'H legato all'O o all'N della proteina. Secondo Loew avverrebbe qualche cosa di simile a quello, che si verifica negli amidoacidi, in cui i metalli possono sostituire sia l'H del gruppo carbossilico, sia l'H dell'amidogruppo. Questo autore ritiene che i sali di Hg e di Ag sono i più tossici, perchè questi metalli negli amidoacidi sostituiscono con preferenza l'H dell'amidogruppo. Altrettanto avverrebbe per le sostanze proteiche [1]).

[1]) Il nitrato di Ag in soluzione di 1 per milione uccide le *Spirogire*, in soluzione di 1 per 10000 il bacillo del carbonchio in 1 minuto, e all'1 % il bacillo del tetano in 5 minuti (Tizzoni e Cattani). Il sublimato all'1 per 50000 uccide certi infusori in 20 minuti (Binz).

Un fatto recentemente dimostrato da alcune esperienze è che i sali dei metalli sono tanto più tossici, quanto maggiore è il grado di dissociazione, che in una soluzione di data concentrazione essi posseggono.

Maillard, esperimentando l'azione tossica del solfato di rame sul *Penicillum glaucum*, vide che la tossicità di una data soluzione diminuiva, col diminuire della dissociazione elettrolitica, che si produceva coll'aggiungere al liquido del solfato di soda. Altre ricerche di Krönig e Paul, e di Ottolenghi sul potere disinfettante del sublimato mostrarono che questo potere sta in un certo rapporto col grado di dissociazione del sublimato stesso. Sembrerebbe adunque che allo stato di joni i metalli fossero, più che altrimenti, capaci di fissarsi nelle molecole protoplasmatiche.

d) *Veleni specifici*. — Mentre i veleni finora considerati agiscono indistintamente su tutti i protoplasmi viventi, le sostanze tossiche, che ora prenderemo in esame, hanno la particolarità che sono capaci di agire solo su certi protoplasmi, mentre di fronte ad altri esse si comportano come corpi al tutto inattivi. Questo carattere della specificità è abbastanza importante, perchè simili sostanze debbano venire classificate a parte: del resto, oltre tale carattere, esistono altre particolarità sul modo di agire di queste sostanze, che le fanno nettamente distinguere dalle altre finora considerate.

1.° *Basi organiche* (alcaloidi). — Le basi organiche, che si possono estrarre da numerosi vegetali, sono talvolta attivissime su certi protoplasmi, e specialmente sulle cellule nervose, sugli epiteli e sulle fibre muscolari e possono produrvi fenomeni d'eccitazione o di paralisi. Riguardo al loro meccanismo di azione crediamo apportuno riportare qui l'opinione di Loew.

« Ci si può così spiegare quest'azione, che le basi si uniscano con le sostanze proteiche attive della cellula e quindi producano un disturbo dell'equilibrio nel protoplasma. Questa capacità di combinazione è influenzata da diversi fattori, dalla configurazione e dal grado di diluizione del veleno, dal grado di labilità del protoplasma, dalla configurazione molecolare delle proteine attive nella cellula e dalla speciale architettura (struttura micellare) del protoplasma ».

Che le basi organiche si possano combinare con le proteine attive risulta dalle osservazioni sulle cellule vegetali, che contengono immagazzinate delle proteine attive.

Per uno studio più particolareggiato intorno all'azione degli alcaloidi sui protoplasmi cellulari rimandiamo il lettore ai trattati di farmacologia; qui riferiremo brevemente solo alcune recenti esperienze.

Già abbiamo ricordate le ricerche di Rossbach, che studiò l'azione di alcuni alcaloidi sugli infusori e vide che questi vi mostravano dapprima fenomeni di eccitazione e poi di paralisi. In un importante lavoro di Davenport (vedi *bibliografia*) si trovano poi citate altre esperienze sullo stesso argomento. O. e R. Hertwig videro prodursi anomalie nella fecondazione, nei processi cariocinetici e nella segmentazione di uova di echinodermi trattati con chinina e cocaina, e con queste stesse sostanze si videro prodursi analoghe alterazioni nei processi cariocinetici di epiteli epidermoidali di salamandra.

2.° *Proteine tossiche*. — Questi veleni, di natura assai complessa, stanno tra le proteine coagulabili e i proteosi; secondo Nencki esse sono simili agli enzimi ed agiscono analogamente, producendo disintegrazioni idrolitiche del protoplasma senza consumarsi in tale loro azione.

Loew considera l'azione della *abrina*, che in quantità estremamente piccole può produrre devastazioni di estesi territori cellulari, analoga a quella del *presame*, di cui una parte può bastare per coagulare 2 milioni di parti di latte.

La sproporzione che sempre esiste in questi casi tra la quantità del tossico e la quantità del protoplasma che esso basta ad uccidere, male si accorda con l'opinione, che sempre alcuni propugnano, che si tratti di combinazioni chimiche tra le molecole tossiche e le molecole protoplasmatiche [1]).

Alcuni però vogliono accordare questi fatti, ammettendo che basti la fissazione di alcune molecole di veleno su alcune molecole di un protoplasma cellulare, perchè si produca come una catena di decomposizioni in tutto il protoplasma cellulare stesso e la cellula muoia nella sua totalità.

Ehrlich sostiene l'ipotesi della fissazione chimica delle molecole di proteine tossiche (toxine) sui protoplasmi cellulari e spiega nel modo seguente l'azione delle toxine e il fatto della specificità:

« Il fondamento del processo nella fissazione delle toxine per parte del protoplasma consiste in una particolare costituzione del protoplasma stesso.

« Ogni molecola protoplasmatica possiede un nucleo principale e delle catene laterali, da cui dipendono le diverse funzioni a cui il protoplasma è destinato.

« La possibilità della fissazione delle toxine riposa solo sul fatto, che certe catene laterali posseggono una affinità chimica, specifica, verso le toxine stesse; il qual fatto rappresenta per la cellula, che riceve la toxina, un caso sfavorevole, perchè è solo per esso che la cellula risulta aggredibile per parte della toxina.

« La condizione necessaria per il verificarsi di una combinazione chimica tra una catena laterale e la toxina è dunque una determinata configurazione chimica di ambedue le molecole, sì del protoplasma, come della toxina. Allorchè una molecola di toxina si unisce ad una catena laterale della molecola del protoplasma, la funzione normale a cui questa catena era destinata non può più svolgersi e si ha un difetto fisiologico.

« Se, per esempio, vien colpita dalla toxina una di quelle catene laterali, che servono alla nutrizione della cellula, allora la funzione di nutrizione rimane alterata, le sostanze nutrienti non possono venir più fissate dal protoplasma e subentra uno stato di inanizione delle cellule ».

Come si vede subito, si tratta di ipotesi d'indole puramente speculativa, alle quali però non potevamo fare a meno di accennare rapidamente.

Terminiamo questo capitolo con l'esporre la classificazione esposta dal Loew per le proteine tossiche. Egli così le divide:

1.° Toxine bacteriche.

2.° Toxine prodotte da fanerogame: *Abrina*, *Ricina*, la proteina che Kobert estrasse dalla *Amanita phalloides*.

3.° Toxine di origine animale, e cioè: siero di anguilla (*Ichthyotoxicum*

---

[1]) Secondo Gautier un milligrammo di aconitina uccide un uomo di 70 chilogr. Ammettiamo, dice questo autore, che in uomo vi siano 9400 gr. di protoplasma (secco), la aconitina si combinerebbe nella proporzione di 1 per 9,400,000, ciò che è contrario alle leggi delle proporzioni molecolari definite.

di Mosso); globuline e albumosi del veleno dei serpenti; sostanze bacteriche del siero degli animali immuni (che agiscono specificamente sulle cellule bacteriche); sostanze citoliche dei sieri, quali furono preparate da Metschnikoff, da Bordet, da Ehrlich e da altri e che esercitano un'azione dissolvitrice specifica su varie cellule animali (leucociti, corpuscoli rossi, spermatozoi).

3. — *Chemiotassi.*

Col nome di *chemiotassi* o *chemiotropismo* si comprendono certi fenomeni motori (spostamenti) di cellule semoventi, determinati da sostanze chimiche di varia natura.

Pfeffer osservò, che di fronte a certe cellule, alcune sostanze agiscono attirandole e altre facendole allontanare: nel primo caso si è parlato di *chemiotassi positiva* e nel secondo di *chemiotassi negativa*. Tali esperienze sono state fatte con spore mobili di crittogame, con bacteri, con spermatozoi, con leucociti, con infusori.

In generale la tecnica consiste in questo: si riempiono dei tubicini di vetro sottilissimi con la sostanza liquida, di cui si vogliono sperimentare le proprietà chemiotattiche, e poi si chiudono questi tubicini da una parte, mentre la parte rimasta aperta viene immersa in un liquido chemiotatticamente indifferente, il quale contenga, natanti, le cellule con le quali si vuol sperimentare. Dopo un tempo più o meno lungo si esaminano al microscopio i tubicini: se vi sono entrate delle cellule si parla di chemiotassi positiva, se non ve ne sono entrate, di chemiotassi negativa: dal numero delle cellule entrate, e dalla lunghezza di tubo, che hanno occupato in un determinato periodo di tempo, si può avere un criterio sull'intensità dell'azione chemiotattica esercitata da una data sostanza.

Un metodo più semplice, che può servire allorchè si voglia sperimentare l'azione chemiotattica di una sostanza solida, lentamente solubile, consiste nel deporre sopra un portaoggetto una grossa goccia del liquido indifferente che contiene le cellule su cui si vuole sperimentare; in un punto dell'orlo della goccia si pone poi una piccola massa della sostanza da studiarsi: le molecole di quest'ultima si diffondono allora lentamente nella goccia. Se le cellule mobili sono attratte verso il punto, in cui si è depositata la sostanza solida, si tratta di un'azione chemiotattica positiva, se invece si allontanano più che sia possibile da questo punto, si tratta di una chemiotassi negativa.

Si è osservato che in generale (non sempre però) esercitano una chemiotassi positiva le sostanze che possono essere giovevoli alle cellule mobili in esperimento (sostanze nutritive), mentre si ha chemiotassi negativa per le sostanze che possono ledere o alterare queste cellule stesse (De Bary, Stahl). La constatazione di questi fatti è stato uno dei moventi principali della dottrina che ammette una specie di coscienza d'ordine inferiore anche negli organismi unicellulari. Questi organismi, stimolati da certe sostanze chimiche, si avvicinerebbero e se ne allontanerebbero, quasi fossero capaci di un atto di scelta e di volontà, a seconda che per essi tali sostanze siano utili o dannose.

Queste considerazioni sono state ripetute anche per altri fenomeni analoghi alla chemiotassi, di alcuni dei quali abbiamo già parlato (fototropismo, galvanotropismo, barotropismo, tonotropismo, ecc.).

Chemiotassi dei leucociti. — Su questo rapporto le prime ricerche furono quelle di Pekelharing con il carbonchio e di Seber, che studiò l'azione attrattiva di alcune sostanze verso i leucociti, introducendo queste sostanze nella camera anteriore dell'occhio di rane o di conigli e tenendo poi conto dell'infiltrazione che si produceva.

Massart e Bordet sperimentarono con vari prodotti bacterici con cui empivano i soliti tubettini, i quali erano poi tenuti per 6-7-24 ore nella cavità addominale di rane e di conigli.

Poterono così osservare che i prodotti colturali esercitano in genere un'azione chemiotattica positiva; interessante fu anche il reperto che, paralizzando le rane (e quindi anche i loro leucociti) con cloroformio o con paraldeide, la chemiotassi più non si verifica. Simili ricerche con analoghi risultati furono ripetute da Gabrietschewsky. Buchner dimostrò che la virtù attrattiva dei prodotti bacterici dipende dalle sostanze proteiche, provenienti dal corpo dei bacteri morti e degenerati. Estraendo dalle cellule bacteriche i costituenti proteici (nucleoproteidi) col mezzo della potassa, egli ottenne sostanze che attiravano i leucociti con grande energia.

Le raccolte di leucociti (suppurazioni) in tessuti ove i bacteri vegetano rigogliosamente si spiegherebbero appunto mediante queste azioni chemiotattiche.

In un recente lavoro, Borissow espone un grande numero di esperienze fatte per studiare l'azione di svariatissime sostanze organiche ed inorganiche; egli ricercò anche se esistessero differenze di capacità chemiotattiche per i vari leucociti, ma per questo riguardo non giunse a risultati decisivi.

Appunti bibliografici.

PFLÜGER, *Ueber den Einfluss der Schwerkraft auf die Theilung der Zellen*, Pflüger's Arch., Vol. 31, 32 e 34.

HERTWIG, *Welchen Einfluss übt di Schwerkraft auf die Theilung der Zellen?* Jena, 1884.

JENSEN, *Ueber den Geotropismus niederer Organismen*, Pflüger's Arch., Vol. 53,

HERTWIG, *Ueber den Befruchtungs- und Theilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien*, Jena, 1887.

PENZO, *Influenza della temperatura nella rigenerazione cellulare*, Arch. per le Scienze Mediche, 1892.

GALEOTTI, *Ueber experimentelle Erzeugung von Unregelmässigkeiten des karyokinetischen Prozesses*, Ziegler's Beiträge, Vol. XX.

SACHS, *Ueber die obere Temperaturgrenze der Vegetation*, Flora, vol. 47, 1864.

KLEMM, *Degenerationserscheinungen der Zelle*, Jahrb. f. wissensch. Bot., Vol. 28, 1895.

HERMANN, *Die Erstarrung in Folge starker Kältegrade*, Arch. f. d. ges. Physiol. Vol. IV.

GRAWITZ, *Biologische Studien über die Widerstandfähigkeit lebender Gewebe*, Deut. med. Wochensch., 1897, N. 1.

DEWILDEMANN, *Influence de la température sur la marche, la durée et la fréquence de la caryocinèse dans le règne végétal*, J. de méd. chir. de Bruxelles, 1891.

SCHULZE O., *Ueber die Einwirkung niederer Temperatur auf die Entwickelung des Frosches*, Anat. Anz., Vol. 10, 1894.

OGNEFF, *Einige Bemerkungen über die Wirkung des elektrischen Bogenlichtes auf die Gewebe des Auges*, Pflüger's Arch., Vol. LXIII, 1896.

ESCHL, *Beiträge zum Studium der Wirkung elektrischer Ströme auf die thierischen Gewebe*, Virch. Arch., 1894, T. CXXXVIII, p. 371.

VERWON, *Psycho-physiologische Protistenstudien*, Jena, 1889. — *Fisiologia generale*, Trad. ital., Bocca, 1898, p. 381.

MELTZER, *Ueber die fundamentale Bedeutung der Erschutterung für die lebende Materie*, Zeitschr. f. Biologie, Vol. 12, 1894.

LOEW, *Ein natürliches System der Giftwirkungen*, München, Wolf, 1893.

NAEGELI, *Theorie der Gährung*.

DEMOOR, *Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule (indépendance fonctionelle du protoplasma et du noyau)*, Arch. de Biol., Vol. XII, 1893.

ROUX, *Für unser Programm und seine Verwirklichung*, Arch. f. Entwickelungsmechanik der Organismen, 1897, Vol. V.

MAILLARD, *De l'intervention des ions dans les phenomènes biologiques*, Journ. de phys. et de path. géner., 1899, N. 4.

PAUL u. KRÖNIG, *Ueber das Verhalten der Bakterien zu chemischen Reagentien*, Zeitschr. f. physik. Chemie, 1896, Vol. XXI.

OTTOLENGHI, *Sulla disinfezione degli sputi tubercolari negli ambienti*, Arch. p. le Sc. Med., Vol. 23, N. 19.

ROSSBACH, *Die rhytmischen Bewegungerscheinungen der einfachsten Organismen*, Verh. phys.-med. Ges. Würzbug, Vol. I.

DAVENPORT, *Experimental Morphology*, P. I, Macmillian Comp., London-New-York, 1897.

EHRLICH, *Toxine u. Toxoide*, Real Encyclopädie der gesammten Heilkunde, Vol. VIII.

PFEFFER, *Locomotorische Richtungsbewegungen durch chemische Reize*, Untersuchungen an dem Bot. Inst. zu Tübingen 1884 e 1887.

PEKELHARING, *Ueber Zerstörung von Milzbrandvirus im Unterhautbindegewebe des Kaninchens*, Ziegler's Beiträge 1890, Vol. VIII.

MASSART et BORDET, *Le chémiotarisme des leucocytes et l'infection microbienne*, Ann. d. Inst. Pasteur, 1891.

GABRIETSCHEWSKY, *Sur les propriétés chémiotactiques des leucocytes*, Ann. de l'Institut Pasteur, 1890.

BUCHNER, *Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung*, Berl. klin. Wochensch., 1890, N. 47.

BORISSOW, *Ueber die chemotaktische Wirkung verschiedener Substanzen auf amöboide Zellen und ihren Einfluss auf die Zusammensetzung des entzündlichen Exudates*, Ziegler's Beiträge, 1894, fasc. 3.°, Vol. XVI.

BERGEL, *Beiträge zur Physiologie der Flimmerbewegung*, Pflüger's Arch., 1900, Vol. XXXVIII, p. 511.

GIARD, *Dévelopment des oeufs de Echinodermes sous l'influence d'actions kinétiques anormales (solutions salines et hydratation)*. C. R. de la Soc. de Biol., 1900, Vol. LII, N. 17 e N. 28.

MORGAN, *Further Studies on the Action of Salt solutions and of other agents on the eggs of Arbacia*, Arch. f. Entwichelungsmechanik, Vol. X, 1900.

LOEB, *Experiments on artificial parthenogenesis in anellids chaetopterus and the nature of the process of fertilisation*. American Journal of Physiology, Vol. IV, N. 9, 1901.

GAUTIER, *Mécanisme de l'influence exercée sur le fonctionnement vital par des doses minimes de certains principes*. Journ. de Phys. et de Path. Gen., 1900, Vol. II, N. 5.

GALEOTTI, *Sulle proprietà osmotiche delle cellule*, Rivista di Scienze biologiche, decembre, 1900.

CAPITOLO VI.

Anomalie dell'accrescimento.

Ipertrofia. — Cause della ipertrofia. — Influenza della nutrizione dei tessuti. — Influenza nervosa. — Stimoli esterni. — Casi d'ipertrofia in singole cellule. — Ipertrofia funzionale e compensatoria: ipertrofia funzionale dei tessuti muscolari, dei tessuti epiteliali, dei tessuti connettivali. — Atrofia. — Atrofie provenienti da mancanza di s imoli formativi. — Atrofie per insufficienza di materiali nutritizi. — Atrofie di origine tossica.

La capacità di crescere è una delle proprietà fondamentali e caratteristiche della sostanza vivente. Il protoplasma assume dall'ambiente molecole di varia natura e con esse si formano *molecole-biogeni* simili a quelle che preesistevano. Nella vita d'ogni cellula si ha un periodo di accrescimento, un periodo, in cui i fatti anabolici sovrabbondano sui catabolici; in cui cioè il protoplasma si trova in uno stato *autonomo, ascendente, continuo.* Autonomo, poichè appunto, finchè l'accrescimento rappresenta un fatto della vita cellulare normale, gli stimoli all'anabolismo sovrabbondante sono probabilmente interni alla cellula stessa, inerenti a quei plasmi nucleari, i quali, secondo le idee più generalmente seguìte, regolano lo svolgersi di tutto il metabolismo cellulare. Ad un certo punto della vita della cellula, questi fattori di un anabolismo sovrabbondante cessano di essere attivi, il protoplasma si riduce in uno stato di equilibrio e l'accrescimento si arresta. Ciò si verifica, allorchè le cellule hanno raggiunto determinate dimensioni, le quali, poichè per ogni qualità di cellule esse variano entro limiti assai ristretti, possono essere considerate costanti.

La eguaglianza delle dimensioni cellulari in ogni tessuto normale dipende appunto dal fatto, che gli stimoli autonomi dell'accrescimento cessano di agire a un dato momento della vita cellulare; ma quale è la causa di ciò?

Nel capitolo seguente esporremo una ipotesi di Spencer, che riguarda gli impulsi alla divisione cellulare, e di cui si potrebbe fare una applicazione anche al caso presente, per la cessazione dell'accrescimento; oppure si potrebbe, seguendo le teorie preformiste sulla eredità, affermare che anche le dimensioni cellulari sono caratteri ereditabili, che cioè si deve appunto ad una influenza ereditaria, se gli stimoli autonomi dell'accrescimento cessano di agire ad un dato momento nella vita della cellula.

La costanza delle dimensioni cellulari per ogni singola qualità di elementi anatomici si ha soltanto, quando i tessuti si trovano in condizioni perfettamente normali. In moltissimi stati patologici si hanno con grande facilità disturbi di accrescimento, e ciò si spiega facilmente, tenendo conto del fatto, che il metabolismo è in diretta dipendenza delle condizioni dell'ambiente e che variazioni di queste condizioni possono alterare il metabolismo in modo

da provocare una preponderanza dei fatti anabolici (*stato ascendente allonomo* — che differisce dallo stato ascendente autonomo appunto perchè ora gli stimoli sono estranei al protoplasma) o dei fatti catabolici (*stato discendente allonomo*). Se questi stati, per il mantenersi degli stimoli, durano per molto tempo, si possono avere variazioni notevoli nella quantità del protoplasma costituente la cellula, variazioni che sono considerate come *anomalie di accrescimento*. Nel caso di un aumento di dimensioni si parla di *ipertrofia* [1]), nel caso di una diminuzione si parla di *atrofia* [2]). Ora noi tratteremo di questi due importanti fatti patologici.

A. — Ipertrofia.

Allorchè sussistono le *condizioni per un esagerato accrescimento* possono verificarsi due fatti:

o le cellule aumentano di volume, sorpassando in maggiore o minor misura le dimensioni che loro spetterebbero nello stato normale, e allora si ha la *ipertrofia cellulare*;

ovvero si verifica un fatto che avviene secondo il tipo normale; cioè le cellule non sorpassano le loro dimensioni normali e gli stimoli in questione non provocano più accrescimento, ma provocano fatti di moltiplicazione cellulare. Si possono vedere allora organi adulti divenir sede di processi assai attivi di riproduzione cellulare, i quali conducono ad un aumento numerico degli elementi anatomici del tessuto. A questo fatto si dà il nome di *iperplasia* [3]).

La ipertrofia cellulare e la iperplasia sono fenomeni morfologicamente diversi, ma legati tra loro da una comunanza di cause e di conseguenze fisiologiche: quindi è naturale che se ne debba trattare contemporaneamente.

In un organo *ipertrofico*, cioè in un organo, in cui sia assolutamente aumentata la quantità dei protoplasmi attivi, da cui dipende la funzionalità dell'organo stesso, si può ritrovare o una semplice *ipertrofia cellulare* (detta anche *ipertrofia pura*) o una sola *iperplasia*, ovvero l'insieme di questi due fenomeni.

Esiste un criterio per poter determinare *a priori* quale fatto si verificherebbe in un dato organo, supposto che questo dovesse ipertrofizzarsi?

Tale questione non è stata ancora trattata da un punto di vista generale. Tenendo però conto di svariate ricerche sulla ipertrofia, si possono trarre

---

1) ὑπέρ = eccedenza; τρέφω = nutro.
2) α = privativa; τρέφω = nutro.
3) ὑπέρ = eccedenza; πλέξις (da πλέκω) = intessitura.

argomenti per ammettere, che nei tessuti meno differenziati, nei tessuti in cui le capacità riproduttive sono ancora in attività e le moltiplicazioni cellulari sono facili ad avvenire (p. es., epiteli, tessuti linfatici) abbondino i fatti di iperplasia, mentre nei tessuti più altamente differenziati, nei tessuti in cui i processi di riproduzione delle cellule non avvengono mai in condizioni normali (p. es. muscoli striati), si abbia soltanto una ipertrofia pura.

Dopo ciò si comprende anche come, a seconda dell'età del tessuto, varii per esso la capacità di aumentare in volume con processi di ipertrofia pura, ovvero con processi di iperplasia.

Se, per esempio, sussistono le condizioni capaci di provocare un esagerato accrescimento per un organo che, adulto, mostrerebbe solo una ipertrofia cellulare, ma questo organo si trova ancora in un periodo di sviluppo, allora è naturale che, non essendo cessata la capacità della moltiplicazione cellulare, oltre alla ipertrofia pura si possa verificare una iperplasia.

I. — *Cause della ipertrofia.*

1.° — *Influenza della nutrizione dei tessuti.*

Secondo una opinione sostenuta da Cohnheim l'abbondanza di materiali nutritizi basterebbe da sè a *stimolare un accrescimento* esagerato delle cellule e degli organi; quindi si avrebbe ipertrofia negli organi maggiormente irrorati di sangue, anche se tale aumento di circolazione dipendesse da cause essenzialmente patologiche, come da processi infiammatori. Virchow invece propugnò un'altra teoria, secondo la quale i processi attivi di accrescimento e di moltiplicazione cellulare sarebbero *soltanto favoriti* da un aumento nella quantità dei materiali nutritizi; l'abbondanza di questi potrebbe esser talvolta una condizione *sine qua non* per il verificarsi dell'ipertrofia, ma questa, in ultima analisi, dipenderebbe da uno *stato di irritabilità* del protoplasma cellulare (*irritabilità nutritiva*), provocata da differenti fattori.

Più recentemente numerose ricerche, fatte nel Laboratorio di Bizzozero, hanno servito a fissare il giusto valore, che si deve assegnare alla iperemia nei processi ipertrofici.

Da queste ricerche risulta:

1.° Che producendo una iperemia duratura in un orecchio leso di un coniglio, mediante l'estirpazione del ganglio cervicale superiore, in questo orecchio si ha una proliferazione assai più attiva degli elementi che non dal lato sano (Morpurgo);

2.° Che nei membri dei conigli, in cui si siano praticate lesioni e che si mantengano ad una temperatura elevata (e che quindi siano iperemici) i processi attivi sono più validi che nei membri raffreddati (Penzo). Lo stesso

avviene nei membri riscaldati di animali non ancora adulti (Bizzozero e Sacerdotti).

Secondo Bizzozero queste esperienze dimostrano, che l'iperemia favorisce una proliferazione già in corso: essa però non può determinare spontaneamente da sola una neoformazione di tessuti.

2.° — *Influenza nervosa.*

È stato affermato che dai centri nervosi partono e si propagano lungo le fibre efferenti, certi impulsi speciali, detti *trofici*, i quali regolano, fino ad un certo punto, la nutrizione e l'accrescimento degli organi.

A questo proposito esistono due teorie, che riguardano la questione solo collateralmente, ed alle quali quindi accenneremo soltanto. Secondo alcuni esisterebbero fibre nervose specialmente deputate alla conduzione degli stimoli trofici talchè, tagliando il nervo destinato ad un organo, e sottraendo così l'organo a questi impulsi, si avrebbero processi degenerativi nell'organo stesso; eccitando poi il tronco periferico si avrebbero processi di riparazione (Samuel).

Secondo altri non esisterebbero tali nervi trofici e l'influenza dei nervi sarebbe di diversa specie e indiretta. Da una parte i nervi possono modificare l'afflusso di materiali nutritizi, allargando o restringendo i piccoli vasi per mezzo delle fibre vasomotorie; dall'altro essi regolano il metabolismo degli organi determinandone l'attività funzionale (Bizzozero).

3.° — *Stimoli esterni.*

Come già notava Virchow, stimoli chimici, elettrici, termici, meccanici possono eccitare l'attività formativa e moltiplicatrice delle cellule e così produrre l'*ipertrofia*. Le cellule ipertrofiche e i vivaci processi di moltiplicazione che si riscontrano in certi tessuti d'origine patologica (carcinomi e sarcomi, tubercoli, granulomi) si debbono appunto all'azione di questi stimoli. Fra essi, nelle forme patologiche dipendenti da parassiti, o sono i parassiti stessi che agiscono da stimoli, o le sostanze tossiche che essi producono.

II. — *Casi di ipertrofia in singole cellule.*

Nei *tumori*, e specialmente nei sarcomi e nei carcinomi, le irregolarità dei processi di moltiplicazione cellulare sono accompagnate e susseguite da irregolarità nelle forme e nelle dimensioni delle cellule. In questi tessuti patologici si possono riscontrare cellule che hanno dimensioni 3 o 4 volte maggiori della media di tutte le altre: allora anche il nucleo è assai ingrandito. Fra queste vanno prima di tutte ricordate le *cellule ipercromatiche*

che risultano dalle cariocinesi asimmetriche, ed in queste cellule, come osserva Hansemann, in proporzione con l'aumentata quantità di cromatina sono aumentate le capacità nutritive delle cellule stesse e da ciò l'ipertrofia.

Talvolta l'accrescimento del citoplasma prosegue anche durante e dopo la divisione semplice o multipla del nucleo; si giunge così alle cosidette *cellule giganti*, le quali sono caratterizzate sia da una straordinaria grandezza del citoplasma, sia dal numero considerevole di nuclei che esse contengono [1]).

Le cellule giganti, oltre che nei tumori sopra ricordati, si trovano nei tubercoli e nel midollo delle ossa, ed in quest'ultimo rappresentano un re-

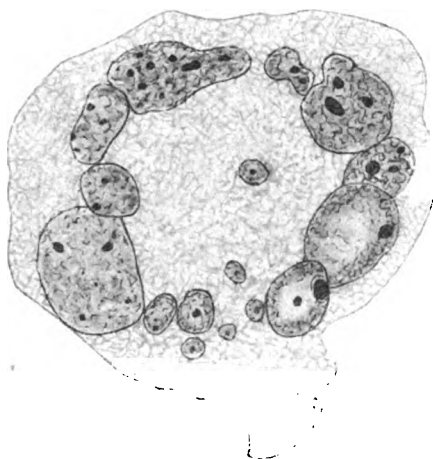



Fig. 65. — Cellula gigante con più nuclei di un sarcoma dell'utero (da Nedielsky).

perto normale. Le cellule giganti hanno diverso aspetto in questi vari organi: nel midollo delle ossa hanno una forma molto irregolare e contengono un ammasso di nuclei polimorfi, o un nucleo solo grandissimo tutto pieno di bernoccoli e di gemminazioni. Nelle cellule giganti dei sarcomi, i nuclei sono più regolari e dispersi per tutto il citoplasma, invece in quelle dei tubercoli essi sono rotondi, di uniforme grandezza e disposti in corona alla periferia delle cellule (v. fig. 65).

Secondo Friedländer e Perls alcune cellule giganti possederebbero la facoltà di fare dei movimenti ameboidi e secondo Podwyssoztki e Metschnikoff

[1]) Sono state emesse teorie molto strane sulla formazione delle cellule giganti, teorie che qui ricordiamo soltanto. Per alcuni le cellule giganti sono cellule divenute tali per avere inglobato dei leucociti. Altri considerano le cellule giganti come gemmazioni di vasi sanguigni o linfatici, arrestate nel loro sviluppo; altri infine credono che esse siano il resultato della fusione di più cellule normali (Kraus, Marchand, Kiener).

esse avrebbero anche attitudini fagocitarie e a queste attitudini si dovrebbe probabilmente il fatto della presenza di microrganismi (bacilli della tubercolosi) entro alcune di esse. Queste osservazioni concordano con l'opinione di molti autori, secondo i quali le cellule giganti sarebbero elementi durevoli, dotati di una intensa vitalità.

Nelle cellule giganti molto grandi e specialmente in quelle che costituiscono i tubercoli, la parte centrale di esse presenta fatti degenerativi e talvolta è del tutto necrotizzata; ciò forse deve mettersi in rapporto con le difficoltà, con cui possono avvenire gli scambi nutritizi nella parte centrale relativamente così lontana dalla superficie cellulare.

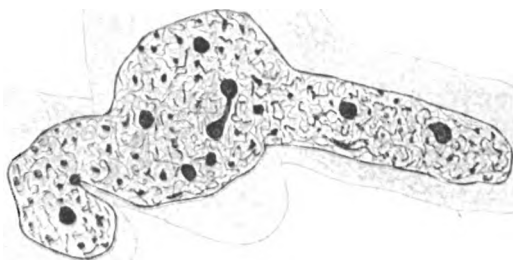



Fig. 66. — Cellula gigante con nucleo ipercromatico in un cancro dell'ovario (da Nedjelsky).

Denys ha descritto speciali processi di *moltiplicazione nucleare* entro le cellule giganti del midollo delle ossa, i quali consisterebbero talvolta in una forma di cariocinesi gigante particolare, che terminerebbe con la formazione di molti nuclei contemporaneamente; in altri casi si tratta di nuclei formatisi per gemmazioni successive del nucleo originario (Metschnikoff, Stschastny). Altri autori hanno analogamente descritto fenomeni di segmentazione multipla del nucleo (Werner) o di frammentazione (Arnold), ma su ciò ritorneremo più tardi.

Le dimensioni delle cellule giganti sono variabilissime. Glockner le descrive come elementi appiattiti, di uno spessore di 12-25 μ e di diametri variabili tra 120 e 170 μ. Non è raro trovare specialmente nei sarcomi e nei cancri cellule giganti con un solo nucleo che esso pure merita l'appellativo di gigante. La fig. 66 rappresenta uno di tali elementi disegnato da un carcinoma dell'ovaio.

Quali cellule ipertrofiche si possono inoltre considerare i *macroeritrociti* (corpuscoli rossi giganti) che da Malassez e da Hayem furono riscontrati in moltissimi stati di anemia, quali conseguenze di alterazioni nella costituzione del sangue e nelle funzioni emopoietiche. Secondo Hayem tali elementi possono presentare un diametro di 14 e fino di 16 μ.

III. — *Ipertrofia funzionale e compensatoria.*

Per *ipertrofia funzionale* si intende l'ipertrofia che si sviluppa in un organo per dato e fatto di un aumento della sua funzionalità. Siccome poi tale aumento della funzionalità generalmente si verifica in casi, in cui è richiesta una maggiore intensità della funzione, per compensare la mancanza parziale di tessuto funzionante o per vincere ostacoli frapposti allo svolgimento della funzione stessa, così tale ipertrofia si chiama anche ***compensatoria.*** Per mettere la cosa più in chiaro con un esempio diremo, che si ipertrofizza il cuore, allorchè, esistendo ostacoli alla circolazione, esso è obbligato a lavorare col *maximum* della sua forza per vincere questi ostacoli; che si ipertrofizza un rene quando è stato estirpato l'altro, appunto perchè il rene rimasto deve disimpegnare una funzione doppiamente intensa, affine di compensare le perdite di uno di questi organi.

Per riguardo al meccanismo con cui si stabilisce l'ipertrofia compensatoria dobbiamo considerare dapprima due questioni:

1.° Com'è che, mancando una porzione di un tessuto dotato d'una funzionalità specifica, la porzione rimasta è spinta ad una maggiore attività in modo che si abbia il compenso?

2.° Come avviene che l'aumento dell'attività di un tessuto sia causa di ipertrofia?

Alla prima domanda fu risposto da Pflüger con la sua *legge biologica di* ***causalità.*** « Le cause di ogni bisogno di un essere vivente sono contemporaneamente le cause della soddisfazione dello stesso bisogno ». Questo enunciato non serve a darci una sufficiente rappresentazione del modo con cui il compenso si stabilisce. Esso fu però più esattamente determinato da Nothnagel, il quale dice che l'aumento della funzione di un organo può essere causato solo dall'aumento di quegli stimoli che normalmente sono la causa dell'attività specifica dell'organo stesso. Allorchè p. es. un rene è estirpato, le sostanze destinate ad essere escrete per le vie renali seguitano ad essere prodotte dall'organismo in quantità non mutata, e queste, circolando col sangue, agiscono come uno stimolo raddoppiato sugli elementi specifici del rene rimasto. La possibilità di un compenso funzionale in uno stato patologico esiste soltanto, dove è possibile una azione di adeguati stimoli sopra un tessuto funzionante nello stesso senso. Se mancano questi stimoli adeguati, allora non può verificarsi una ipertrofia.

Riguardo alla seconda questione, vediamo di analizzare un po' più minutamente in qual modo l'aumentata funzione di un organo possa essere la causa della sua ipertrofia.

Su questo proposito Weigert ha enunciato un principio, al solito un po' indeterminato, che può tuttavia essere reso più preciso e completo, applican-

dovi le idee di Hering, che più sopra abbiamo avuto occasione di considerare. Egli dice che, finchè la sostanza vivente è capace di processi bioplastici (formativi), tutte le perdite che alla sostanza vivente vengono inflitte sono, non solo compensate, ma *sovracompensate*. Allorchè in una cellula si verifica un aumento della sua funzionalità, si produce in essa una perdita di sostanza vivente più considerevole che per il normale; questa perdita viene sovracompensata da fatti integrativi e quindi si ha l'accrescimento della cellula sopra la norma.

Come ora abbiamo detto, possiamo estendere questi concetti sotto la guida della teoria di Hering. Gli stimoli, che agiscono nel provocare l'aumento della funzione, sono certo stimoli dissimilativi (D) e determinano quello stato detto da Hering di *mutamento discendente allonomo*, il quale di per sè stesso (probabilmente per l'eccesso di elementi catabolici che si formano e che agiscono come stimoli assimilativi (A)), accresce la disposizione all'assimilazione autonoma, dimodochè, nella fase anabolica, il corpo vivo, per un mutamento ascendente autonomo ritorna non solo nello stato primiero, ma vien portato al di là del suo stato di equilibrio normale (*fenomeno della scala*), cioè si produce un eccesso di anabolismo per cui si verifica l'accrescimento sopra la norma.

Riguardo alle *forme istologiche della ipertrofia funzionale*, se cioè si abbia una vera ipertrofia cellulare o una iperplasia, potremo ripetere ciò che abbiamo detto in generale. Talvolta si manifesta l'uno di questi fatti, talvolta l'altro, talvolta si hanno tutti due insieme.

L'importanza che hanno i processi di ipertrofia compensatoria per riguardo all'intiero organismo è questa: che essi tendono a ristabilire permanentemente l'equilibrio fisiologico della funzione che, per la soppressione parziale dell'organo leso, era venuta a compiersi in modo insufficiente. Quindi i processi di ipertrofia tendono a procurare il benessere dell'individuo già malato e per questa ragione, nella analisi del meccanismo di questi processi ipertrofici, assai spesso sono stati introdotti concetti teleologici nel senso della legge di Pflüger riferita più sopra [1]. Nothnagel combattè un tal modo di interpretazione di questi fenomeni naturali dicendo: « che le modificazioni compensative in stati patologici, allorchè esse esistono, non si verificano *con lo scopo* di compensare queste anormalità, ma si producono solo perchè *si debbono* sviluppare, in forza di leggi fisiche, chi-

[1] Pur rimanendo nella concezione deterministica, a cui sono informate le spiegazioni dei fenomeni nella Fisica e nella Chimica, le espressioni teleologiche che ricorrono nella Biologia possono giustificarsi, in quanto si consideri in questo campo la *vita* come un fatto fondamentale, una condizione presupposta (paragonabile ad uno stato di equilibrio fisico o chimico) a cui debbono soddisfare, per essere *biologici*, gli effetti delle cause molteplici ed ignote che sono in giuoco.

miche e biologiche, e solo per una semplice coincidenza riescono giovevoli e rispondenti allo scopo ».

Passiamo ora ad esaminare alcuni casi speciali di ipertrofia.

1. — *Ipertrofia funzionale dei tessuti muscolari.*

a) *Muscoli volontari.* -- L'ipertrofia dei muscoli volontari si verifica allorchè essi sono, per alcun tempo, stimolati a contrazioni assai forti e durevoli. Il fatto dell'ipertrofia muscolare è assai facile a constatarsi; basta osservare, anche superficialmente, le membra degli individui che lavorano faticosamente. In certi casi i muscoli stessi raggiungono dimensioni veramente straordinarie (atleti, facchini, ecc.).

Su questo proposito la questione più importante è se nella ipertrofia dei muscoli, oltre all'evidente aumento di dimensioni delle fibre, vi sia un aumento numerico di esse (iperplasia). Questa questione è al solito dipendente dall'altra, se cioè, dopo il periodo fetale, vi sia nell'uomo neoformazione di fibre muscolari. Kölliker afferma ciò in modo decisivo e dice che le fibre muscolari si riproducono anche negli individui adulti per un processo di gemmazione (Cfr. il capitolo sulla rigenerazione dei muscoli); ma per i resultati di ricerche ulteriori (Morpurgo) questa affermazione è stata riconosciuta erronea e il tessuto muscolare striato è ora considerato come un tessuto ad elementi fissi e perenni, che più non si riproducono (salvo casi di rigenerazione) dopo il periodo della vita extrauterina.

In conformità di ciò, si è osservato che nella ipertrofia funzionale dei muscoli striati vi è soltanto una ipertrofia delle fibre, cioè un semplice ingrossamento di queste, per aumento del sarcoplasma e dei fasci di fibrille, ingrossamento accompagnato forse anche da una moltiplicazione dei nuclei per amitosi. Morpurgo, che ha studiato minutamente e molto intimamente questo processo di ipertrofia, contando e misurando le dimensioni delle fibre muscolari in determinate sezioni e i loro volumi sia in muscoli normali sia in muscoli ipertrofici, è giunto alla conclusione, che si ha soltanto ingrossamento delle singole fibre e specialmente delle più sottili e che questo ingrossamento dipende soltanto da un aumento del sarcoplasma; neppure i nuclei aumenterebbero in numero.

b) *Cuore.* — Il tessuto muscolare del cuore assai facilmente si ipertrofizza allorchè, per disturbi della circolazione, questo organo è obbligato a mettere continuamente in opera la sua forza di riserva. Le più antiche ricerche su questo argomento sono quelle di Hepp, il quale osservò che nel cuore ipertrofico le singole fibre muscolari acquistano talvolta anche un volume 4 volte maggiore di quello che esse hanno nel cuore normale. Goldenberg pure afferma che nell'uomo l'ipertrofia cardiaca è una semplice ipertrofia cellulare e che non vi hanno luogo fatti di iperplasia, e questa conclusione fu confermata da Tangl dopo alcune sue ricerche sperimentali su conigli, nei quali aveva prodotto la ipertrofia cardiaca.

c) *Tessuti muscolari lisci.* — Una tale ipertrofia si riscontra in condizioni fisiologiche nell'utero durante la gravidanza; si può poi osservare in vari punti del tubo gastroenterico, come conseguenza di stenosi del tubo medesimo; allora essa dipende dagli sforzi che, nella peristalsi, fanno le tu-

niche muscolari a fine di far passare il contenuto del tubo digerente (Stilling e Pfitzner). Anche nella vescica si è talvolta osservato una ipertrofia in conseguenza di ristringimenti uretrali o di altri ostacoli alla minzione (Hepp). In tutti questi casi sembra che ad una vera ipertrofia delle singole fibrocellule si uniscano fatti di iperplasia: le fibrocellule muscolari si moltiplicherebbero per processi cariocinetici. Così Busachi afferma che l'attitudine a proliferare delle fibre muscolari liscie è considerevole e che, producendo p. es. una stenosi nell'intestino, già dopo due giorni si posson vedere le fibre, al disopra del ristringimento, ingrossate e in via di moltiplicarsi per cariocinesi. Fatti analoghi ha osservato Bertelsmann nell'utero.

Riguardo all'aumento di volume delle singole fibre ricorderemo come Kölliker abbia osservato, che nell'utero gravido le fibre divengono spesso 7-11 volte più lunghe e 4 volte più larghe; nella vescica ipertrofica furono trovate fibre di volume doppio che nella vescica normale.

2. — *Ipertrofia funzionale dei tessuti epiteliali.*

Allorchè si tratta di organi pari (reni, capsule surrenali, ecc.), di cui uno è perduto, si ha nell'altro una vera ipertrofia; nel caso invece che si distrugga una porzione d'un organo, nella parte rimasta integra avvengono ora fatti di ipertrofia, ora fatti di rigenerazione; assai spesso però i due processi si combinano stabilendosi tuttavia tra essi un certo antagonismo, poichè, come nota Ribbert, tanto più intensa è la rigenerazione dell'organo tanto minore è l'ipertrofia della parte rimasta integra: e la ragione di ciò appare al tutto evidente.

Processi di ipertrofia compensatoria, uniti o no a rigenerazione, furono studiati nel fegato (Ponfick, von Meister), nella tiroide (Berezowski), nel pancreas (Martinotti) dopo l'ablazione di una porzione di questi organi, ed inoltre nel rene (Nothnagel, Golgi, Podwyssoztky, Sacerdotti), nelle ghiandole soprarenali (Stilling, Simmonds), nelle ghiandole salivari (Podwyssoztky), in seguito alla estirpazione di uno di questi organi. In questa seconda serie di casi si tratta in genere di una pura ipertrofia cellulare.

Reni. — Per riguardo alla ipertrofia di un rene dopo l'estirpazione dell'altro, assai importanti sono i lavori di Nothnagel, il quale potè constatare, che il rene rimasto talvolta acquista un peso eguale a quello dei due reni normali di un animale integro delle stesse dimensioni. Egli osservò che le cellule di tutti i canalicoli aumentavano di volume, che il lume dei canalicoli stessi si allargava, che anche i glomeruli divenivano più grandi; negli individui adulti mai osservò fatti di iperplasia, cioè formazione di nuovi glomeruli e di nuovi canalicoli.

Più recenti esperienze di Sacerdotti mostrarono che una ipertrofia funzionale del rene si può ottenere, non solo con l'ablazione di uno di questi organi, ma anche « aumentando la funzione renale con uno stimolo fisiologico, cioè obbligando i reni di un animale normale, lasciati entrambi in sito ed intatti, ad elaborare il sangue di un altro animale della stessa specie, previamente nefrectomizzato d'ambo i lati e quindi sovraccarico di materiali orinosi ». Da tali esperienze risultò che l'ipertrofia, la quale già dopo pochi giorni compare, in ambedue i reni, procede, oltre che con l'ingrossamento degli epiteli, con un aumento numerico di questi entro i canalicoli; poichè

gli epiteli preesistenti, subito sotto lo stimolo della sovrabbondanza di materiali orinosi nel sangue, mostrarono fatti di cariocinesi abbondanti ed il numero delle mitosi cresceva, con una certa proporzionalità, in dipendenza della quantità di sangue tossico iniettato.

L'importanza di questi resultati per la teoria della ipertrofia funzionale appare evidente, ed è pure chiaro come le idee di Nothnagel ne rimangano singolarmente rafforzate.

Testicoli. — Riguardo agli organi sessuali la questione è ancora discussa.

La possibilità di una ipertrofia compensatoria di un testicolo o di un ovario per atrofia o per perdita dell'altro, fu ammessa da Bardeleben, da v. Recklinghausen, da Birch-Hirschfeld e da altri. Più recentemente Ribbert, in seguito a ricerche sperimentali, concluse che, dopo l'emicastrazione, il testicolo rimasto raggiunge un volume anche 6 volte maggiore del normale. Questo aumento è da riferirsi a pura iperplasia. Al contrario Nothnagel afferma che tale ipertrofia non sussiste e dà di ciò una spiegazione consona con la sua teoria già esposta. Togliendo un testicolo non si ha per ciò aumento negli stimoli alla secrezione spermatica, quindi manca la causa per una vera ipertrofia compensatoria.

3. — *Ipertrofia di tessuti connettivali.*

Secondo Robin nei tessuti connettivali non si ha mai una vera ipertrofia, ma soltanto una iperplasia, consistente sia nell'aumento numerico delle cellule sia in una sovrabbondante produzione di sostanze intercellulari. Recklinghausen non è di questo parere ed ammette, almeno per il tessuto adiposo, un incontestabile aumento nelle dimensioni delle singole cellule.

Dobbiamo qui accennare soltanto anche a certe forme ipertrofiche e iperplastiche dei tessuti connettivali di sostegno di alcuni organi parenchimali, le quali hanno un assoluto carattere patologico (infiammazioni interstiziali). Si tratta in questi casi di neoformazioni di un tessuto flogistico, che aumenta a scapito delle cellule essenziali dell'organo colpito, le quali vanno invece incontro a processi degenerativi e atrofici. Si hanno così delle forme *ipertrofiche spurie* che non van confuse con le vere ipertrofie dei parenchimi funzionanti.

B. — Atrofia.

Come abbiamo già detto, un insufficiente anabolismo fa sì, che le cellule, le quali si trovano in via di accrescimento non raggiungano le dimensioni che normalmente loro si convengono, e d'altra parte nelle cellule più adulte è causa (appunto per la preponderanza dei fatti disintegrativi) di una perdita della sostanza vivente, di un rimpiccolimento delle cellule stesse. A tale fatto si dà comunemente il nome di *atrofia*, ma però sarebbe più adattato, specialmente allorchè il rimpicciolimento non ha raggiunto un ultimo

limite, il nome meno usato di *ipotrofia* [1]). Questa insufficienza dell'anabolismo è talvolta determinata dalla mancata azione di stimoli assimilativi, talvolta dalla semplice mancanza o dalla inadattabilità dei materiali nutritizi di cui la cellula possa disporre.

I. — *Atrofie provenienti da mancanza di stimoli formativi.*

Cellule atrofiche, distinguibili per la loro piccolezza, per la minor densità del citoplasma, per altri caratteri che ne dimostrano una diminuita resistenza, si riscontrano in *tessuti patologici* (tumori), come conseguenza d'un disordine negli atti di moltiplicazione cellulare. In questi casi anche i nuclei sono così piccoli e poveri di cromatina, che tali cellule furono chiamate dal Klebs *cellule ipocromatiche*: secondo Hansemann esse provengono da cariocinesi asimmetriche. Il fatto della ipocromatosi, raffrontato con questo stato di ipotrofia, è una ragione in favore dell'ipotesi, che ammette partire dal nucleo gli stimoli alla nutrizione di tutta la cellula.

Questo esempio delle cellule ipocromatiche e ipercromatiche nei tessuti a rapido sviluppo basta inoltre a dimostrare come i fatti della ipotrofia e della ipertrofia siano spesso indipendenti dalla quantità di materiali nutritizi che stanno a disposizione delle cellule.

Forme assai gravi di atrofia sono spesso dovute alla mancata funzionalità dell'organo, a cui le cellule appartengono. In questi casi si ha talvolta, insieme all'ipotrofia cellulare, anche una *ipoplasia* [2]), cioè una diminuzione numerica degli elementi anatomici del tessuto atrofico, diminuzione determinata dal fatto, che alcuni elementi anatomici, dopo aver raggiunto un certo grado di atrofia, si distruggono completamente. Possiamo spiegarci il fatto della atrofia per inazione, seguendo lo stesso ordine di idee, che abbiamo esposto più indietro, intorno alla ipertrofia funzionale. Nell'inazione, per insufficienza di stimoli dissimilativi che giungano alla cellula, manca la disposizione alla assimilazione autonoma e quindi i fatti anabolici divengono sempre meno intensi con scapito della quantità della sostanza vivente.

Una *atrofia per inazione* si riscontra nei muscoli, in cui non si verificano contrazioni, p. es. per una fasciatura che impedisca certi movimenti o per il taglio del nervo da cui i muscoli stessi erano animati. In questi casi differenti autori hanno osservato una diminuzione della grandezza delle fibre, causata sia da distruzione di fibrille, sia dal loro impiccolimento, sia pure da diminuzione nella quantità del sarcoplasma. Alcune fibre muscolari subiscono poi la degenerazione grassa e si distruggono completamente.

---

1) ὑπό = diminuzione; τρέφω = nutro.

2) ὑπό = diminuzione; πλέξις (da πλέκω) = intessitura.

Nei testicoli, in cui non si verifica spermatogenesi, ha luogo sovente un rapido processo di atrofia, che conduce alla distruzione completa degli elementi essenziali dell'organo (Stilling).

Atrofie di genesi più oscura sono quelle che insorgono in certi tessuti, in determinati momenti dello sviluppo ontogenetico. Per queste bisogna ammettere, che si trasmetta come carattere ereditario, la durata del periodo di tempo, durante il quale i fattori autonomi del metabolismo e dell'accrescimento di certe cellule debbono agire; quindi, oltrepassato tale periodo e cessata l'attività di questi fattori, l'atrofia incomincia.

Questi fenomeni sono stati osservati negli animali inferiori specialmente da Korotneff, il quale studiò i processi atrofici e istolitici a cui vanno incontro alcuni tessuti di certi insetti durante le loro metamorfosi: il Loos prese in considerazione questi stessi processi, come avvengono nelle code atrofizzantisi dei girini. Negli animali superiori pure si può osservare l'atrofia di certi tessuti durante il passaggio dalla vita fetale alla vita estrauterina, e a questo proposito ricorderemo l'involuzione a cui va incontro il timo, e che fu studiata da Stieda, da Waldeyer, da Schaffer, da Sultan, ecc.

A queste atrofie, che potremmo chiamare a *scadenza fissa*, si ricollegano le così dette *atrofie senili*, le quali si verificano, allorchè l'individuo ha raggiunto una certa età. Nella produzione di esse prende forse anche una parte la insufficienza di materiali nutritizi, determinata in certi organi dei vecchi da alterazioni della circolazione sia funzionali, sia causate da lesioni delle pareti dei vasi.

Fra le atrofie senili le più frequenti sono quelle che colpiscono le ghiandole sessuali, la prostata, la tiroide; ma nell'età assai avanzata tutti i tessuti possono andare incontro a questi fatti regressivi, perfino il tessuto degli organi nervosi centrali, di cui le alterazioni furono recentemente studiate da Vas e da Hodge e che principalmente consistono in rimpiccolimento e raggrinzamento del corpo cellulare e del nucleo (specialmente nelle cellule di Purkinje), in frammentazioni e degenerazioni della sostanza cromatica di Nissl.

II. — *Atrofie per insufficienza di materiali nutritizi.*

Queste si verificano talvolta in casi, in cui la nutrizione generale è diminuita, talvolta in organi, nei quali parzialmente è reso difficile lo scambio dei liquidi nutritizi e di rifiuto, come p. es. allorchè è ostacolata la circolazione o l'organo è sottoposto ad una compressione prolungata.

Manassein (citato da Lukianoff) ha misurato le dimensioni delle cellule epatiche nei conigli normali ed in quelli sottoposti ad inanizione ed ha trovato che, mentre nei primi la media del diametro maggiore della cellula è

circa 0,0223 millimetri, in quelli affamati questo diametro diminuisce fino ad una media di 0,0089 millimetri.

Nel fegato umano sono stati studiati fatti di atrofia in corrispondenza dei solchi costali, determinati come è noto dalla compressione del busto nelle donne, che fanno uso di questo oggetto.

Un altro esempio di atrofia da compressione si può riscontrare nei testicoli rimasti entro il canale inguinale, ed impediti nel loro accrescimento appunto dalla resistenza che offrono le pareti del canale stesso. Un altro esempio ancora ci è fornito da Schaeffer, il quale constatò l'atrofia dei tessuti vicini all'impianto di tumori di diversa natura.

III. — *Atrofie di origine tossica.*

Sotto l'azione di moltissime sostanze tossiche il metabolismo può venire profondamente turbato; si capisce quindi come possa così rimanere impedito l'accrescimento delle cellule intossicate e come perciò si giunga alla atrofia di certi tessuti. In alcune intossicazioni generali, allorchè i veleni circolano col sangue per tutto l'organismo, si possono verificare atrofie di determinati tessuti e specialmente di quelli che costituiscono gli organi emuntori, i quali, essendo loro deputata la purificazione del sangue, vengono meglio in contatto dei veleni medesimi. In questi casi le atrofie sono sempre accompagnate da fenomeni degenerativi, ed è appunto a proposito delle degenerazioni che noi ritorneremo su questo soggetto.

Appunti bibliografici.

COHNHEIM, *Patologia generale*, Napoli, 1882.

VIRCHOW, *Cellularpathologie*, Berlin, 1871.

BIZZOZERO, *Sulla rigenerazione nell'organismo*, Atti dell'XI Congresso medico. Roma, Vol. I.

MORPURGO, *Atti della R. Acc. dei Lincei*, 19 gennaio, Roma, 1890.

PENZO, *Influenza della temperatura nella rigenerazione cellulare*, Arch. p. le Scienze mediche, Vol. XVI, p. 129.

BIZZOZERO e SACERDOTTI, *Influenza della temperatura e dell'afflusso sanguigno sulla attività produttiva degli elementi*, Giorn. della R. Accad. di med. di Torino, 1896.

FRIEDLAENDER, *Untersuchungen über Lupus*, Virchow's Archiv, 1874, Vol. LX.

PERLS, *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie*, 1894.

DENYS, *La cytodierèse des cellules géantes et des petites cellules incolores de la moelle des os*, La Cellule, Vol. II.

METSCHNIKOFF, *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, 1892.

STSCHASTNY, *Virchow's Arch.*, Vol. 115.

MALASSEZ, *Sur l'origine et la formation des globules rouges dans la moelle des os*, Arch. de physiol. norm. et path., T. IX, 1881, N. 1.

HAYEM, *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889.

NOTHNAGEL, *Ueber pathologische Veränderungen*, Atti dell'XI Congresso Medico di Roma, 1894.

WEIGERT, *Neue Fragestellungen in der pathologischen Anatomie*, Deutsche Med. Wochenschr., 1896, N. 40.

MORPURGO, *Ueber Aktivitätshypertrophie der willkürlichen Muskeln*, Virchow's Arch. Vol. 150, 1897.

TANGL, *Ueber die Hypertrophie und das physiologische Wachsthum des Herzens*, Virchow's Arch., 116, 1889.

STILLING u. PFITZNER, *Ueber die Regeneration der glatten Muskeln*, Arch. f. mikr. Anat., 1886, Vol. 28.

BUSACHI, *Ueber die Regeneration der glatten Muskeln*, Ctbl. f. deutsche med. Wissensch., 1887.

BERTELSMANN, *Ueber das mikroskopische Verhalten des Myometriums bei pathologischen Vergrösserungen des Uterus*, Inaug. Diss., Göttingen, 1895.

PONFICK, *Ueber Rekreation der Leber*, Verh. d. X intern. Kongr., Berlin, 1890.

v. MEISTER, *Rekreation des Lebergewebes nach Abtragung ganzer Leberlappen*. Ziegler's Beiträge, 1894, Vol. 15.

BEREZOWSKI, *Ueber die kompensatorische Hypertrophie der Sohilddrüsen*, Ziegler's Beiträge, V. 12, 1893.

MARTINOTTI, *Ueber Hyperplasie und Regeneration der drüsigen Elemente*. Centralbl. f. allg. Path., 1890, V. 1.

NOTHNAGEL, *Ueber Anpassungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zuständen*, Zeitschr. f. klin. Med., V. XI, 1886.

PODWYSSOZTKI, *Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Drüsengewebes*, Ziegler's Beiträge, V. II, 1888.

RIBBERT, *Ueber die kompensatorische Hypertrophie der Geschlechtdrüsen*, Virchow's Archiv, Vol. 120, 1890.

STILLING, *Ueber die kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren*, Virchow's Archiv, V. 118, 1889.

SIMMONDS, *Ueber kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren*, Virchow's Archiv., Vol. 153, 1898.

RIBBERT, *Beiträge zur kompensatorischen Hypertrophie und Regeneration*, Archiv f. Entwickelungsmechanik, V. I, 1894.

ROBIN, *Gazette médicale*, 1853, N. 51 (citato da Lukianow).

v. RECKLINGHAUSEN, *Handbuch d. allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung*, 1883.

STILLING, *Versuche über die Atrophie der verlagerten Hoden*, Ziegler's Beiträge, 1894, Vol. 15.

KOROTNEFF, *Histologie und Histogenese des Muskelgewebes bei der Metamorphose der Insecten*, Biolog. Central., Vol. 12, 1892.

STIEDA, *Untersuchungen über di Entwickelung du Gland. thymus, Gl. Thyreoidea und Gl. Carotica*, Leipzig, 1881.

WALDEYER, *Die Rückbildung der Thymus*, Sitzungsber. du Kgl. preuss. Akad. der Wissensch., Berlin, 1890, p. 433.

SCHAFFER, *Kritische Bemerkungen über einige neuere Thymus-arbeiten*, 1894, Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Phys., Vol. XI.

SULTAN, *Beitrag zur Involution der Thymusdrüse*, Virchow's Arch., 1896, vol. 144.

LOOS, *Ueber Degenerationserscheinungen im Thierreich, etc.*, Leipzig, 1889.

VAS, *Zur Kenntniss der chronischen Nicotin- und Alkohol-Vergiftung*, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1894, Vol. 33.

HODGE, *Changes in ganglion cells from birth to senile death*, Journ. of physiol., 1894, Vol. 17.

CAPITOLO VII.

La riproduzione delle cellule.

Segmentazione. — Segmentazione indiretta (cariocinesi): cariocinesi normale; fasi della cariocinesi. — Momenti dinamici del processo cariocinetico. — Anomalie della cariocinesi: anomalie di carattere attivo; anomalie dipendenti da processi degenerativi. — Segmentazione diretta (amitosi). — Frammentazione. — Frammentazione indiretta. — Frammentazione diretta.

I fenomeni della moltiplicazione cellulare hanno una grande importanza in molti processi patologici e specialmente in quelli, che consistono nella produzione di tessuti nuovi. Secondo alcuni autori bastano deviazioni appena apprezzabili in certi processi di divisione cellulare per determinare senz'altro la formazione di tessuti assolutamente anormali. Appare quindi evidente l'importanza dello studio delle anomalie nella moltiplicazione delle cellule, e si vede come questo studio costituisca una parte essenziale della citologia patologica.

Ora noi ci occuperemo principalmente delle apparenze morfologiche inerenti ai processi della moltiplicazione cellulare; dobbiamo però premettere alcune considerazioni generali sulle cause che determinano la riproduzione degli elementi anatomici.

Allorchè in una cellula è terminato l'accrescimento, allorchè essa ha raggiunto le dimensioni che le spettano, cioè le dimensioni delle cellule adulte sue consorelle, essa incomincia a dividersi. Qual'è la causa che determina l'insorgere di questo nuovo fenomeno cellulare? Spencer ha cercato una spiegazione di questo fatto, dicendo che allorchè un organismo cresce, mentre la sua superficie aumenta come il quadrato, il suo volume aumenta come il cubo: ora l'assimilazione dev'essere proporzionale al volume, ma essa dipende dalla superficie, poichè gli scambi tra l'interno della cellula e l'ambiente si fanno appunto attraverso la superficie. Ne segue che col crescere della cellula, variando il rapporto tra superficie e volume, lo svolgersi del metabolismo non avviene più secondo le necessità della cellula ed allora essa è stimolata a dividersi. Questa ipotesi di natura assolutamente speculativa non serve più per spiegare come le cellule entrino in divisione, anche molto tempo dopo che il loro accrescimento è terminato e dopo che hanno raggiunto dimensioni fisse.

Nella mancanza di altre ipotesi più soddisfacenti per la spiegazione di questo fatto, dobbiamo limitarci ad ammettere, che i fenomeni della divisione dipendano dai fattori cellulari *interni*, che hanno probabilmente una origine ereditaria e sono inerenti al plasma germinativo. In altre parole: la capacità che ha una cellula di entrare in moltiplicazione ad un determinato

momento della sua vita sarebbe una capacità ereditata. Questi fattori rimangono inoltre latenti durante la vita della cellula adulta, allorchè non vi sono elementi che minaccino l'integrità del tessuto, di cui la cellula stessa fa parte; ma poi questi fattori possono entrare in giuoco sotto l'influenza di differenti stimoli.

È certo che per alcune modificazioni che avvengono nell'ambiente cellulare, molte cellule, che non mostravano alcuna tendenza a moltiplicarsi, entrano talvolta in uno stato di attiva proliferazione; vi è dunque da considerare tutta una serie di stimoli alla riproduzione. Questi stimoli possono essere di differente natura: alcune volte si tratta di azioni meccaniche, altre volte è un insolito aumento di temperatura, altre volte sono sostanze chimiche, dotate di leggera azione irritante, altre volte infine si tratta di parassiti che, entro le cellule o vicino ad esse, ne provocano la moltiplicazione. È degno di nota il fatto che, allorchè agiscono questi stimoli, i fenomeni della riproduzione cellulare si verificano non solo affrettatamente e in numero considerevole, ma si svolgono anche in un modo assai spesso anomalo.

Nella moltiplicazione delle cellule il nucleo prende la parte più importante, anzi si può dire che, dove non v'è nucleo, non si hanno mai fenomeni di riproduzione, e nel nucleo compaiono le più interessanti modificazioni morfologiche, che caratterizzano i vari processi di moltiplicazione cellulare.

Questi processi di moltiplicazione cellulare vanno divisi in due categorie, di cui la prima comprende i processi di *segmentazione* e la seconda i processi di *frammentazione*.

Segmentazione.

La segmentazione è caratterizzata dal fatto, che il nucleo si scinde in due, e solo anormalmente in più, nuclei figli, aventi ognuno dimensioni e contenuto cromatico eguali o pochissimo differenti. Se il processo di divisione è preceduto e accompagnato da particolari modificazioni degli elementi cromatici e acromatici del nucleo, si ha la *segmentazione indiretta*, detta anche *mitosi* (Flemming) o *cariocinesi* [1]) (Schleicher); nel caso contrario si parla di *segmentazione diretta* o *amitosi*.

A. — Segmentazione indiretta. Cariocinesi.

Il processo della cariocinesi, come si verifica in condizioni normali, è generalmente noto, e noi adesso ci limiteremo a ricordarne le particolarità più importanti e specialmente a mettere in rilievo la cosidetta *teoria meccanica della cariocinesi*. Questa teoria ebbe la sua origine fino dalle prime

[1]) κάρυον = nocciolo, nucleo; κίνησις = movimento.

osservazioni di Van Beneden e di Boveri: essa si svolse poi in dipendenza dei bellissimi studii di Flemming, di Rabl e di Hermann e raggiunse una determinazione assai schematica per opera dei recenti lavori di Heidenhain e di Fick. Noi seguiremo questa teoria, non solo perchè, essendo fondata su osservazioni di fatti ha molte ragioni di attendibilità, ma anche perchè serve a spiegarci in un modo esauriente tutta la fenomenologia della cariocinesi normale e anomala.

I. — *Cariocinesi normale.*

1. — *Fasi della cariocinesi.*

a) *Profase.* — Il fatto iniziale della cariocinesi è la scissione del centrosoma in due corpuscoli che hanno in generale uguale grandezza. Questi due corpuscoli, detti ora *corpuscoli polari*, incominciano ad allontanarsi l'uno dall'altro e fra loro compaiono tese delle sottili fibrille, le quali costituiscono il cosidetto *fuso centrale* (v. fig. 67); intanto nel nucleo la cromatina

Fig. 67. — Cellula epiteliale di un *carcinoma* della mammella. *Profase.* Formazione del fuso centrale. Ingr. 950 d. (da Lustig e Galeotti).

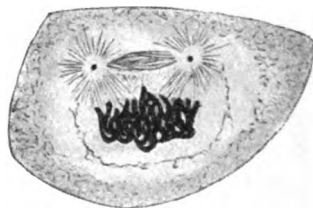



Fig. 68. — Cellula di un *carcinoma* della mammella. *Profase.* Formazione dei semifusi. Ingr. 950 d. (disegno originale).

si trasforma in modo da costituire un filamento, che, avvolgendosi su sè stesso, viene a formare lo *spirema*[1]). In questo periodo si possono anche vedere due fasci conici di fibrille (*semifusi*) (v. fig. 68), che uniscono i due corpuscoli polari con gli elementi dello spirema (*cromosomi*) e tali fibrille sono così disposte che ogni cromosoma è legato ad ognuno dei due corpuscoli polari mediante due fibrille. Altre fibrille, quelle che costituiscono la sfera attrattiva, legano i corpuscoli polari con punti periferici del citoplasma. Intanto la membrana nucleare si rarefà o si distrugge.

b) *Metafase.* — I corpuscoli polari proseguono ad allontanarsi l'uno dall'altro, e finalmente vanno a collocarsi ai poli della cellula, mentre le fibrille del fuso centrale, tese fra essi, si allungano. In questo frattempo le fibrille, che univano i cromosomi ai corpuscoli polari, e che hanno seguìto il movimento di questi ultimi, coprono come un mantello il fuso centrale, mentre le anse, in cui il filamento dello spirema si è scisso, si dispongono in corona nell'equatore del fuso centrale stesso: si ha così la figura detta *stella madre* o *piastra equatoriale.*

---

[1]) σπεῖρα = ciò che si attorciglia.

c) *Anafase.* — Più tardi le anse cromatiche si spaccano in due e ciascuna metà emigra ad un polo: si forma così il *diaster.* I cromosomi spaccati, separandosi tra di loro, rimangono collegati da certe speciali fibrille, che prendono il nome di *fibrille riunienti* (v. fig. 69). Finalmente i cromosomi delle due stelle figlie si fondono fra loro e costituiscono due nuovi spiremi (*dispirema*), mentre il fuso centrale si strozza nella sua regione equatoriale e in corrispondenza di questo strozzamento compare assai spesso uno o più corpuscoli speciali, chiamati da Flemming *corpi intermediari* (v. fig. 70), i quali corrisponderebbero alla piastra cellulare delle cellule vegetali. Infatti per questi corpi intermediari passa il piano di divisione del citoplasma, allorchè il processo della cariocinesi è terminato. Allora ognuno dei due spiremi diventa un nucleo identico a

Fig. 69. — Cellula *cancerigna* in cariocinesi. *Anafase.* Sono evidenti, come formazioni speciali, le *fibrille riunienti.* Il fuso centrale è strozzato. Ingr. 1000 d. (da Lustig e Galeotti).

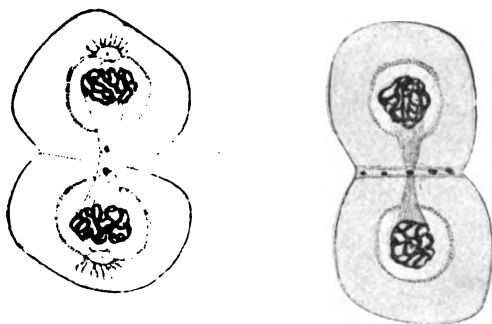



Fig. 70. — Due cellule *cancerigne* in cariocinesi. *Anafase. Corpuscoli intermediari.* Ingr. 1000 d. (da Lustig e Galeotti).

quello della cellula madre; ognuno dei due corpuscoli polari diventa il centrosoma di una nuova cellula.

2. — *Momenti dinamici del processo cariocinetico.*

Dopo aver così sommariamente ricordate le particolarità morfologiche del processo cariocinetico, vediamo quali sono gli elementi meccanici, che entrano in giuoco in questo processo. Servendoci di una espressione già primieramente usata da Van Beneden, noi diremo che le varie fibrille, di cui abbiamo parlato, agiscono come fibre muscolari: cioè esse sono capaci di contrarsi e contraendosi determinano dei movimenti nei corpicciuoli con cui sono collegate. Secondo questa ipotesi lo spaccarsi del centrosoma e i movimenti migratori dei corpuscoli polari che risultano dal centrosoma stesso sa-

rebbero determinati da contrazioni delle fibrille della sfera attrattiva. La posizione polare dei corpuscoli polari sarebbe una posizione di equilibrio, determinata da una parte dalle contrazioni delle fibrille della sfera attrattiva, fibrille ora ripartite in due fasci, i quali tenderebbero a portare i due corpuscoli polari alla periferia della cellula, e dall'altra dalla resistenza che le fibrille del fuso centrale oppongono a lasciarsi distendere. Raggiunta questa posizione di equilibrio, i due centrosomi divengono infatti due punti fissi del sistema, mantenuti nella posizione che hanno acquistato, sia dalle fibrille delle sfere attrattive, sia dalle fibrille del fuso centrale.

Alla fine della metafase si contraggono le fibrille dei semifusi e, poichè i corpuscoli polari a cui esse fanno capo sono fissi, la loro contrazione ha per risultato lo spaccamento dei cromosomi e la loro emigrazione verso i poli.

Questa ipotesi meccanica della cariocinesi non è accettata da tutti; e specialmente è stata combattuta da Bütschli, il quale considera le fibrille come dipendenti da speciali ordinamenti centrati delle lamelle interalveolari del protoplasma, e quindi nega la possibilità di fenomeni di contrazione e ammette che le forze, che agiscono nella divisione cellulare, si debbano far derivare dalle leggi delle masse fluide e dalla tensione delle superfici. Strassburger crede che i cromosomi scivolino solamente sui filamenti del fuso, attirati da una forza chemiotattica emanante dagli arcoplasmi.

II. — *Anomalie della cariocinesi.*

Le anomalie riscontrate nei processi cariocinetici possono essere divise in due grandi categorie: nella prima vanno poste quelle, che dipendono da irregolarità degli atti meccanici della cariocinesi; nella seconda categoria se ne comprendono altre, le quali provengono da fatti degenerativi, verificantisi nelle cellule in via di riproduzione.

1. — *Anomalie di carattere attivo.*

Le cause delle anomalie che andremo ora descrivendo vanno ricercate in stimoli alla divisione cellulare abnormi per intensità o per qualità. In quasi tutti i tessuti adulti, in cui si verifichino affrettate e numerose divisioni cellulari, sono state riscontrate le cariocinesi atipiche; e difatti furono queste ritrovate da Arnold, da Cornil, da Martin, da Tizzoni e Poggi, da Klebs nei carcinomi e in altri tumori a rapido sviluppo. Podwysotzky ritrovò mitosi anomale nel tessuto epatico in rigenerazione, Hertwig nelle uova di echinodermi, poste a svilupparе in acqua di mare contenente certe sostanze tossiche (sali di chinina, ioduro di potassio, ecc.). Schottländer dimostrò la presenza di cariocinesi atipiche nella cornea infiammata della rana, e più recentemente Galeotti determinò artificialmente speciali alterazioni della cariocinesi mediante stimoli chimici, elettrici e termici.

Passiamo adesso a descrivere queste varie forme di cariocinesi atipiche:

a) *Cariocinesi multipolari.* — Queste forme hanno specialmente attirato l'attenzione degli autori sopra citati e si è affermato che in ultima analisi esse dipendono da una scissione multipla (invece che duplice) del centrosoma. Esaminiamo alcuni dei casi più semplici:

1.° *Il centrosoma si spezza in tre corpuscoli*; e così si hanno invece di

due, tre corpuscoli polari, i quali si allontanano fra loro, restando collegati da fibrille che costituiscono tre fusi centrali. Intorno ad essi, al momento della metafase, si formano tre stelle madri, di cui ogni cromosoma è collegato, per mezzo di due fibrille acromatiche, a due dei tre corpuscoli polari. Allorchè le tre stelle madri si vedono di profilo, la parte cromatica della figura cariocinetica assume una forma ad Y, già descritta da Martin, da Cornil e da altri. Al principio della anafase, ad ogni corpuscolo polare emi-

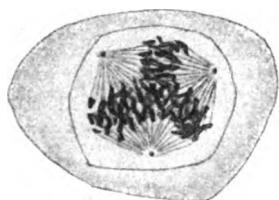



Fig. 71. — *Cariocinesi tripolare* in una cellula di un *cancro* della mammella.
Ingr. 950 d. (disegno originale).

Fig. 72. — *Cariocinesi tetrapolare* in una cellula di un *cancro* della mammella.
Ingr. 950 d. (disegno originale).

grano le metà di due stelle madri. Ne risultano tre spiremi, e, più tardi, tre cellule figlie, di cui ciascuna contiene metà degli elementi cromatici delle altre due (v. fig. 71).

2.° *Il centrosoma si divide in quattro;* in questo caso si hanno quattro corpuscoli polari, riuniti da quattro fusi centrali, che costituiscono un quadrato: ed intorno ad essi si formano quattro stelle madri, collocate in modo che i piani, in cui esse giacciono, formano angoli retti tra loro. L'insieme di queste stelle madri, se il piano ottico passa per i quattro corpuscoli polari, ha l'aspetto di una croce. Al momento della anafase, ad ogni corpuscolo polare emigrano le metà di due stelle madri: si formano così quattro spiremi e poi quattro nuclei figli (v. fig. 72).

Fig. 73. — *Cariocinesi pentapolare* in una cellula di un *sarcoma* dell'utero.
Ingr. 1050 d. (disegno originale).

3.° *Il centrosoma si scinde contemporaneamente in più di quattro corpuscoli:* si formano allora cariocinesi penta-, esapolari ed anche con un numero maggiore di poli. Queste forme sono piuttosto rare, ne sono state tuttavia disegnate alcune assai caratteristiche (v. fig. 73).

In generale si può dire, che si formano tanti fusi centrali, quanti sono i corpuscoli polari, in cui è spezzato il centrosoma ed allora i cromosomi si dispongono in altrettante piastre equatoriali, l'insieme delle quali, visto di profilo, ha l'apparenza di una stella a 5, 6 o più raggi. Da tali figure cariocinetiche si formano molti nuclei i quali, come ben si comprende, vengono a contenere una quantità di cromatina minore di quella contenuta nel nucleo,

nel quale si iniziò il processo cariocinetico. Assai sovente in queste cariocinesi multipolari, alla formazione di nuclei plurimi non sussegue una corrispondente scissione multipla del citoplasma. Ne risulta quindi una cellula polinucleata, e questo infatti è, secondo alcuni, il modo di formazione delle cosidette cellule giganti.

b) *Cariocinesi asimmetriche.* — Queste forme sono state particolar-

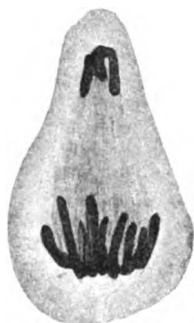



Fig. 74. — Cariocinesi *asimmetrica* in un epitelio epidermoidale di *Salamandra*. Ingr. 950 d. (da Galeotti).

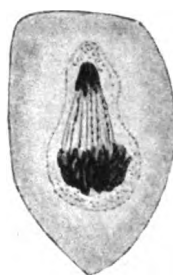



Fig. 75. — Cariocinesi *asimmetrica* in una cellula *cancerigna*. Ingr. 950 d. (da Galeotti).

mente studiate da Hansemann, il quale le ritrovò nei carcinomi, e dette loro una importanza speciale per la genesi di questi tumori. Le cariocinesi asimmetriche sono principalmente riconoscibili nel principio della

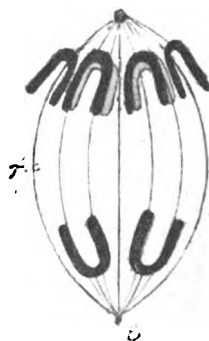
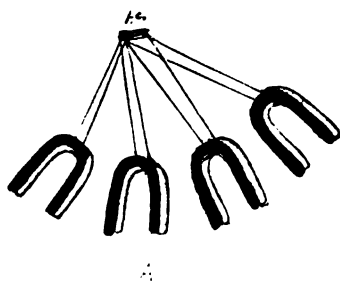



Fig. 76. — Schema dimostrante il meccanismo di formazione di una *cariocinesi asimmetrica*. *A*. profase; *B*, metafase: *f. c.*, fuso centrale.

anafase, perchè allora si formano due stelle figlie di ineguale contenuto cromatico, e questo è il fatto caratteristico da cui proviene la denominazione di *cariocinesi asimmetrica* (v. fig. 74 e 75). Secondo Galeotti la origine prima di una cariocinesi asimmetrica va ricercata in una ineguale divisione del centrosoma, in modo che ne risultino due corpuscoli polari di diversa grandezza e le fibrille dei semifusi vengano ripartite in due fasci ineguali; allora al corpuscolo polare più piccolo sono attaccate le fibrille di alcuni cromosomi soltanto, mentre all'altro corpuscolo polare fanno capo le fibrille corrispondenti a queste e tutte le altre: nel momento della scissione dei cromo-

somi vengono quindi attratte ai corpuscolo polare più piccolo le metà di alcuni cromosomi soltanto, mentre emigrano all'altro le metà corrispondenti a questi e tutti i cromosomi che sono rimasti indivisi. Uno sguardo gettato alla figura schematica 76 servirà a far meglio comprendere questo meccanismo.

Fig. 77. — Risultato di una *cariocinesi asimmetrica* negli epiteli epidermoidali di *Salamandra*: *a*) cellula ipocromatica: *b*) cellula ipercromatica. Ingr. 950 d. (da Galeotti).

La conseguenza di una cariocinesi asimmetrica è, come Hansemann particolarmente dimostra, la formazione di due cellule figlie di diverso contenuto cromatico: la cellula più povera di cromatina che, seguendo la nomenclatura proposta da Klebs, si può chiamare *ipocromatica,* è una cellula che ha perduto alcuni dei caratteri ereditari della cellula madre, che è meno resistente e che probabilmente è incapace di seguitare a riprodursi ed è destinata a morire; l'altra cellula figlia, che viene invece a possedere una maggior quantità di cromatina, e per la quale è adattata la denominazione di cellula *ipercromatica,* è più vigorosa, più resistente e sembra destinata a riprodursi (v. fig. 77).

2. — *Anomalie dipendenti da processi degenerativi.*

a) *Alterazioni dei cromosomi.* — Processi di cromatolisi, frammentazioni dei cromosomi in cellule che si trovano in stato di cariocinesi, furono descritti da molti autori. Se la cromatina è in questi casi chimicamente alterata, la cariocinesi si arresta. Hertwig ha osservato alterazioni speciali dei cromosomi nelle uova di echinodermi sottoposte a raffreddamento. Dopo un raffreddamento di due ore ha visto gli elementi cromatici rigonfiati, addossati gli uni agli altri e talvolta fusi insieme in masse irregolari e compatte. Se il raffreddamento era durato meno di due ore, si poteva talvolta osservare il ripristinarsi dei cromosomi e la cariocinesi giungere a termine. Altre volte è stato osservato che alcune masse cromatiche non prendono parte, durante la profase, alla costituzione del filamento dello spirema: esse rimangono allora inerti e si possono osservare vicino alle figure cariocinetiche, come corpi del tutto estranei. Tali elementi sono stati variamente interpretati da diversi autori e talvolta sono stati considerati come nuclei accessori o come parassiti.

b) *Anomalie provenienti da alterazioni degli apparecchi acromatici.* — Le alterazioni degli apparecchi acromatici hanno naturalmente una importanza assai grande nella produzione delle anomalie cariocinetiche, perocchè se gli elementi acromatici sono lesi, vengono a mancare quei fattori dinamici, da cui l'intiero processo cariocinetico sembra dipendere. Demoor e Devildemann ottennero, mercè l'influenza di certi anestetici, una paralisi più o meno duratura del citoplasma e contemporaneamente una paralisi degli elementi acromatici delle figure cariocinetiche: videro allora arrestarsi il processo cariocinetico, che poi poteva talvolta proseguire, dopo ces-

sata l'influenza paralizzante. Hansemann potè osservare, in conseguenza di parziali lesioni dei semifusi, il disperdimento di certi cromosomi, i quali, perduta così la loro connessione con i corpuscoli polari, non potevano più seguire il loro cammino normale nella anafase: questi cromosomi aberranti o dispersi restano sempre estranei alla figura cariocinetica e ulteriormente degenerano e vengono disciolti dal citoplasma. Hacker ha pure visto di tali cromosomi aberranti in cellule embrionali di Cyclops: egli dice che talvolta si distaccano delle piccole masse cromatiche dallo spirema in formazione:

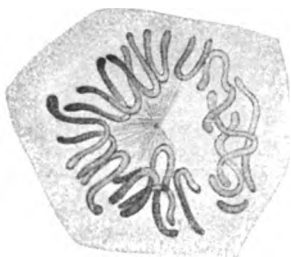



Fig. 78. — Cariocinesi *anomala* (sperimentalmente provocata) in un epitelio epidermoidale di *Salamandra*. Dispersione di alcune anse della stella madre in conseguenza della distruzione delle corrispondenti fibrille acromatiche. Ingr. 950 d. (da Galeotti).

Fig. 79. — Cariocinesi *anomala* in un epitelio epidermoidale di *Salamandra*. Rottura del fuso centrale e spostamento delle due stelle figlie. Ingr. 950 d. (da Galeotti).

esse rimangono in principio alla periferia del nucleo, poi si vedono nella regione equatoriale alla fase del diaster, e poi diventano sempre più periferiche, allontanandosi dal fuso cariocinetico al tempo del dispirema. Anche Galeotti osservò che le lesioni degli elementi acromatici, dipendenti specialmente da processi degenerativi che colpiscono il citoplasma, o da formazioni di vacuoli, o dalla entrata di parassiti nel citoplasma, determinano la dispersione dei cromosomi, a cui le fibrille alterate o distrutte facevano capo (v. fig. 78). La rottura del fuso centrale, se avviene nel periodo della metafase, rende impossibile il compimento del processo cariocinetico: se ha luogo dopo che le stelle figlie si sono costituite, ne risulta uno spostamento delle stelle figlie medesime, le quali non serbano più la loro posizione tipica una di fronte all'altra (v. fig. 79). Queste alterazioni si comprendono bene, se si tien conto della funzione del fuso centrale che è quella di tener fissi i due corpuscoli polari, dimodochè su di essi si esercitino le azioni, determinate dalla contrazione delle fibrille dei semifusi. Invero lo studio di queste anomalie della cariocinesi, provenienti da lesioni degli apparecchi acromatici, ha contribuito assai a determinare la funzione di questi vari apparecchi e ad appoggiare la ipotesi meccanica della cariocinesi.

B. — Segmentazione diretta (amitosi).

Per *amitosi* o *cariocinesi diretta* intendiamo la scissione del nucleo e del citoplasma in due, senza che tal processo sia complicato da particolari modificazioni dei vari elementi nucleari e protoplasmatici.

Già fino dal 1850 Remak aveva osservato e descritto particolarmente un processo di moltiplicazione cellulare, il quale, secondo questo autore, si inizia dal nucleolo che comincia a mostrare uno strozzamento, che diviene sempre più profondo e termina con lo scindere il nucleolo in due frammenti eguali: poi lo stesso fatto si ripete per il nucleo ed infine per il citoplasma. Così in brevissimo tempo si formano due cellule figlie, ciascuna provvista di nucleo e di nucleolo.

Questo schema fu poi ripetuto da altri autori, che studiarono tutto il processo della amitosi in cellule libere, mantenute viventi sotto il microscopio, e su tale proposito abbiamo i lavori di Ranvier, che prese specialmente in esame i leucociti del *Siredon pisciformis*, e di Schultze che si occupò specialmente della riproduzione delle amebe.

Molti autori studiarono poi la amitosi in tessuti fissati e colorati, e specialmente in quelli di natura e di origine patologica.

Così fu osservato avvenire questo processo di moltiplicazione cellulare nei tessuti in rigenerazione (Arnold, Flemming), nei tessuti iperplastici (Cornil, Verner), nelle neoformazioni infiammatorie (Overlach), nei granulomi (Siegenbeeck van Heukelom), nei prodotti tubercolari, sifilitici e leprosi (Unna), ove specialmente l'amitosi contribuisce alla costituzione delle cellule giganti, in quasi tutti i tumori, ma specialmente nei sarcomi e nei carcinomi (Arnold, Cornil, Vitalis, Müller, Askanazy, Krompecher ed altri).

Nella descrizione dei processi di divisione diretta, questi autori si discostano più o meno dallo schema di Remak e specialmente varie sono le opinioni riguardo alla parte che il nucleolo prende in questi fenomeni di riproduzione cellulare. Per la maggior parte degli autori, il nucleolo resta indifferente nel processo amitotico, ed il nucleo si divide per strozzamento in due parti presso a poco eguali: spesso il citoplasma segue la divisione del nucleo strozzandosi anche esso e dividendosi in due; alcune volte però questa scissione non si verifica.

Ricerche più recenti, fatte specialmente sui sarcomi (Trambusti, Nedjelsky) e sui carcinomi (Pianese, Hansemann), hanno messo in evidenza la funzione del nucleolo nella amitosi ed hanno accertato che in generale il primo impulso alla divisione parte da questo elemento nucleare.

Secondo Trambusti e Nedjelsky la amitosi avviene in due modi: in alcuni casi « il nucleolo, che spesso è collocato eccentricamente, si dispone nel piano equatoriale del nucleo e si allunga prendendo una configurazione a biscotto; poi nella sua parte mediana compare uno strozzamento, che diviene sempre più evidente, finchè le due metà del nucleolo, che tendono ad allontanarsi tra loro, non restano più riunite che per un sottile filamento, il quale infine si spezza. Contemporaneamente a questa scissione del nucleolo compaiono nella parete del nucleo, in due punti opposti del suo piano equa-

toriale, due piccole invaginazioni, talvolta due piccole scissure, le quali, approfondandosi, causano lo strozzamento del nucleo e la sua completa divisione» (Trambusti).

In altri casi comincia a comparire verso la metà del nucleo una incisura circolare, che si approfonda sempre più, mentre in corrispondenza di essa

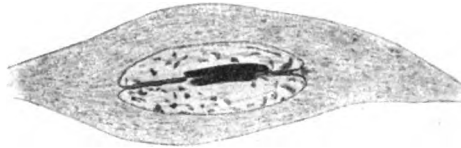



Fig. 80. — Cellula di un *sarcoma* della pelle con *scissione diretta* del nucleo. (da Trambusti).

si forma come una piastra nucleare che passa per il mezzo del nucleolo e lo divide in due (v. fig. 80). Secondo i vari autori che si sono occupati di tale argomento si deve ammettere che in questi processi di divisione, nucleolo, nucleo e citoplasma si comportino in un modo intieramente indipendente, e, mentre talvolta uno di essi si divide, gli altri due o si dividono assai più tardi o non si scindono affatto. Secondo Nedjelsky si ha talvolta la scissione

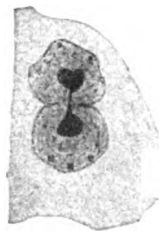



Fig. 81. — *Amitosi* in una cellula di un *cancro* del labbro. Scissione del nucleolo e del nucleo. Il citoplasma è rimasto indiviso. (da Nedjelsky).

Fig. 82. — *Amitosi* in una cellula di un *cancro* dell'ovaio. È già avvenuta la scissione del nucleo e del citoplasma mentre il nucleolo non è ancora scisso (da Nedjelsky).

del nucleolo e del citoplasma e non quella del nucleo, talvolta la scissione del nucleo e non quella del nucleolo e del citoplasma, ecc. (v. fig. 81 e 82).

In ogni modo è certo, che in tutte le neoformazioni e in tutti i tessuti patologici si hanno processi amitotici, che decorrono in modi differenti tra loro e che conducono talvolta alla formazione di nuove cellule, talvolta ad una semplice moltiplicazione dei nuclei in una cellula rimasta indivisa.

Dobbiamo ora brevemente considerare la questione, ancora oggi assai discussa, del valore che si deve assegnare alla amitosi nello accrescimento e nel ripristinarsi dei tessuti. In generale predomina l'idea, che per amitosi si producano cellule anormali, incapaci di moltiplicarsi ulteriormente; e Flemming a questo proposito riassume le varie opinioni, dicendo che la divisione

amitotica, la quale negli animali più bassi ha una considerevole importanza per la rigenerazione, negli animali superiori (vertebrati) ha un valore minimo e che deve accettarsi l'opinione di Chun, che cioè essa si presenti solo in condizioni patologiche e che produca in ogni caso tessuti incapaci di ulteriore sviluppo. La amitosi non servirebbe più negli animali superiori, alla neoformazione fisiologica o alla moltiplicazione cellulare, ma ove essa si presenta, rappresenterebbe o una degenerazione o un'aberrazione o forse in alcuni casi (formazione di cellule polinucleate) avrebbe il solo scopo di aumentare la superficie nucleare e quindi di aumentare le influenze direttrici del ricambio che i nuclei esercitano sul citoplasma.

Per altri invece il valore della amitosi è più elevato, e da alcuni si afferma che, anche in questo processo moltiplicativo, vi è una regolare trasmissione dei caratteri ereditari dalla cellula madre alle cellule figlie, come nella cariocinesi; e Loewit ammette che nei processi di rigenerazione si possano avere in certi casi divisioni dirette, per le quali si producono cellule senza caratteri degenerativi, ma anzi molto vitali e capaci di moltiplicarsi nuovamente.

Inoltre è certo che nella spermatogenesi le divisioni nucleari hanno una importanza massima per riguardo alla ripartizione del plasma ereditario nelle cellule figlie. Ora secondo van Beneden e Julin nella spermatogenesi dell'*Ascaris megalocephala* si alternano scambievolmente divisioni dirette e cariocinesi. Similmente Sanfelice trovò speciali metodi di divisione diretta nelle cellule del Sertoli dei testicoli, Bardeleben descrisse amitosi negli spermatociti di alcuni mammiferi, e Carnoy e Gilson in quelli di numerosi artropodi.

Come si vede, anche l'opinione che in certi casi l'amitosi possa sostituire la cariocinesi e possa avere lo stesso valore biologico è fondata su fatti che non possono essere disconosciuti.

Frammentazione.

Per *frammentazione del nucleo* intendiamo una divisione di esso in più porzioni di eguale o ineguale grandezza, divisione che si effettua in punti diversi ed in modo irregolare, talchè le superfici di frammentazione dei varii pezzi nucleari non combinano in genere regolarmente tra loro.

I processi di frammentazione furono descritti da van Beneden e da Arnold, che li riscontrò principalmente in cellule di natura patologica (tumori) e poi anche in cellule appartenenti a tessuti normali (midollo delle ossa, ghiandole linfatiche).

Secondo Arnold si debbono distinguere due processi di frammentazione:

la *frammentazione indiretta,* caratterizzata da aumento e da cangiamenti di disposizione della cromatina.

la *frammentazione diretta,* in cui la cromatina rimane invariata.

C. — FRAMMENTAZIONE INDIRETTA.

Arnold distingue questo processo di divisione nucleare in quattro fasi:

1.ª *fase.* — Essa è caratterizzata dall'aumento della cromatina, la quale, oltre a ciò, si distribuisce in filamenti che formano reticolati, gomitoli o figure raggiate: si ha anche una certa diffusione di sostanza cromatica per il carioplasma, cosicchè tutto il nucleo si colora più intensamente.

2.ª *fase.* — In questa cominciano a mostrarsi certe invaginazioni della membrana nucleare, le quali si approfondano nel carioplasma e giungono a separare porzioni di filamenti cromatici. Con l'approfondirsi sempre più di queste invaginazioni, il nucleo viene ad acquistare forme singolarissime e talvolta appare come un anello, talvolta assume forme lobate, ramificate o reticolate.

Fig. 83. — Frammentazione del nucleo in una cellula di un *sarcoma* (da Nedjelsky).

3.ª *fase.* — La sostanza cromatica si contrae, perde la disposizione a filamenti e si raccoglie di nuovo in masse staccate, separate da spazi chiari, in corrispondenza dei quali si formano degli strozzamenti o si hanno delle superfici di frammentazione; così risultano un certo numero di nuclei figli indipendenti gli uni dagli altri.

4.ª *fase.* — Essa consiste nella scissione del citoplasma in conformità delle divisioni nucleari avvenute, in modo che risultano varie cellule figlie. Ma assai spesso questa ultima fase manca, e la divisione interessa solo il nucleo e conduce così alla formazione di cellule giganti (v. fig. 83).

La frammentazione indiretta somiglia alla cariocinesi per le modificazioni che avvengono nella sostanza cromatica del nucleo; ne differisce invece per la conservazione della membrana nucleare e per la mancanza di figure acromatiche e di movimenti ben definiti dei cromosomi. Arnold ammette che vi siano forme intermedie, le quali riuniscono la frammentazione alla mitosi, con una serie di processi di scissione di cui il carattere principale è rappresentato dalle trasformazioni subìte dalla cromatina, con lo scopo che essa venga ripartita egualmente tra i nuclei figli. Nella mitosi questa tendenza resulta al massimo soddisfatta.

Queste osservazioni di Arnold furono confermate da altre compiute da Werner sulle cellule giganti, da Schottländer sulle cellule della cornea infiammata, da Hess sulla milza di topi infettati col carbonchio, da Geelmuyden sulle cellule a mieloplaxi, da Glockner sugli endoteliomi.

Göppert e Flemming hanno poi descritto uno *speciale processo di frammentazione indiretta* che merita una breve menzione. Nel nucleo si forma una invaginazione infundibuliforme che, giungendo fino alla faccia opposta,

trasforma il nucleo in un anello, il quale si strangola dapprima in un punto, poi si rompe e si cangia così in un semi-anello: questo, seguitando a strangolarsi si frammenta in più pezzi, ciascuno dei quali diviene poi un nucleo figlio. Talvolta la frammentazione del nucleo anulare è simultaneamente molteplice (v. fig. 84).

Podwyssotzky descrive così nel suo trattato di patologia generale (p. 474) un altro processo di frammentazione, nel quale « prende una parte impor-

A

B

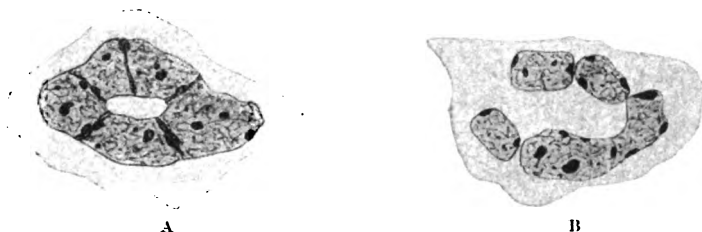



Fig. 84. — Frammentazione del nucleo in un *sarcoma* dell'utero.
A, trasformazione anulare del nucleo; B, scissione del nucleo in quattro nuclei figli.
Ingr. 950 d. (disegno originale).

tante la colliquazione di una parte della sostanza nucleare e la formazione di un vacuolo nel nucleo stesso, il quale ultimo sembra riempito di un liquido (metamorfosi vacuolare del nucleo). Contemporaneamente, coll'ingrandirsi di questo vacuolo, si produce, partendo dall'interno del nucleo, una scissione della parte festonata della sostanza nucleare: poi, in alcuni punti, si rompono le pareti del vacuolo e dalle singole parti festonate risultano nuovi nuclei figli. In siffatto modo si formano talvolta le cellule polinucleate dei sarcomi e di altri tumori embrionali parablastici. A questo modo di frammentazione del nucleo si potrebbe dare il nome di *carioschisi* ».

D. — Frammentazione diretta.

Oltre la frammentazione indiretta, Arnold ha descritto anche una *frammentazione diretta*, la quale differisce dalla precedente principalmente perchè nel nucleo non comparirebbero, prima della sua divisione in tanti nuclei figli, quelle modificazioni degli elementi cromatici, cui abbiamo accennato. Anche questo processo conduce alla simultanea formazione di più nuclei figli, provenienti dal nucleo primitivo che si spezza in più parti.

Nella frammentazione diretta la distribuzione della cromatina nei nuclei figli è anche più irregolare che nel caso della frammentazione indiretta; quindi a questo processo di divisione nucleare va assegnato un significato anormale e patologico, almeno per riguardo ai nuclei che ne resultano, i quali mostrano sempre caratteri di deperimento e assai probabilmente sono destinati a sparire.

Appunti bibliografici.

van Beneden V., *Nouvelles recherches sur la fécondation et la division mitosique chez l'Ascaris mégalocéphala*, 1887.

Boveri, *Ueber die Befruchtung der Eier von Ascaris megalocephala*, Gesellsch. f. Morphol. und Physiol. zu München, 1887.

FLEMMING, *Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung*, 1882.

RABL, *Ueber Zelltheilung*, Anat. Anz., 1889.

HERRMANN C., *Beiträge zur Lehre von der Entstehung der karyokinetischen Spindel*, Arch. f. mikr. Anatomie, 1891.

FLEMMING, *Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle*, Arch. f. mikr. Anatomie, Vol. XXXVII, 1891.

HEIDENHAIN M., *Ueber Kern und Protoplasma*. — KÖLLIKER'S *Festschrift*. 1892.

STRASSBURGER, *Zellbildung und Zelltheilung*, 1880.

CORNIL, *Sur le procédé de division indirecte des noyaux et des cellules epithéliales dans les tumeurs*, Archives de physiol. norm. et pathol., 1886.

TIZZONI e POGGI, *Sulla istogenesi del cancro dei testicoli*, Rivista clinica di Bologna, 1886.

ARNOLD, *Weitere Beobachtungen über Theilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen und weissen Blutkörperchen*, Virchow's Archiv, Vol. XCVII.

MARTIN, *Zur Kenntniss der indirecten Kerntheilung*, Virchow's Arch., V. LXXXVI.

HANSEMANN, *Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung*, Virchow's Arch., Vol. CXIX, 1890. — *Ueber pathologische Mitosen*, Virchow's Arch., Vol. CXXIII, 1891.

KLEBS, *Allgemeine Pathologie*, Vol. II, Jena, 1889. — *Ueber die Bildung des Kernchromatins*, Fortschritte der Medicin, 1888, pag. 996.

DENYS, *La cytodiérèse des cellules epithéliales et des petites cellules incolores de la moëlle des os*, 1886.

PODWYSSOTZKY, *Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe*, Ziegler's Beiträge, 1886, Vol. I.

HERTWIG O. u. R., *Ueber den Befruchtungs- und Theilungsvorgang des thierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien*, Jena, 1887.

STROEBE, *Celluläre Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten*, Ziegler's Beiträge, 1891.

LUSTIG u. GALEOTTI, *Cytologische Studien über pathologische menschliche Gewebe*, Ziegler's Beiträge, Vol. 14, 1893.

GALEOTTI, *Beitrag zum Studium des Chromatins in den Epithelzellen der Carcinome*, Ziegler's Beiträge, Vol. 14, 1893.

DEMOOR, *Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule*, Arch. de Biologie, Vol. XII, 1893.

DEWILDEMANN, *Influence de la température sur la marche, la durée et la fréquence de la caryocinèse*, Journ. de méd. et chir. de Brux., 1891.

GALEOTTI, *Ueber experimentelle Erzeugung von Unregelmässigkeiten des karyokinetischen Processes*, Ziegler's Beiträge, Vol. 14, 1893 e Vol. 20.

HAECKER, *Ueber generative und embryonale Mitosen, sowie über pathologische Kerntheilungsbilder*, Arch. f. mikr. Anat., 1894, T. 43, p. 759.

RANVIER, *Traité technique d'histologie*, Paris, 1875 e *Recherches sur les éléments du sang*, Archives de physiologie, 1875, Vol. II.

SCHULTZE, *Rhizopodenstudien*, Arch. f. mikr. Anat., 1875, Vol. XI.

TRAMBUSTI, *Ueber den Bau und die Theilung der Sarkomzellen*, Ziegler's Beiträge, Vol. 22, p. 88, 1897.

NEDJELSKY, *Ueber die amitotische Theilung in pathologischen Neubildungen*. Ziegler's Beiträge, 1900, Vol. 26, Fasc. 3.

PIANESE, *Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms*, Jena, Fischer, 1896.

FLEMMING, *Ueber Theilung und Kernformen bei Leukocyten und über deren Attraktionssphären*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 27.

LOEWIT, *Ueber amitotische Kerntheilung*, Biologisches Centralblatt, 1891, Vol. XI.

ARNOLD, *Virchow's Archiv*, Vol. 93, 95, 97, 98 e *Arch. f. mikr. Anatomie*, Vol. 30 e 31.

WERNER, *Ueber Theilungsvorgänge in den Riesenzellen des Knochenmarks*, Virchow's Arch., Vol. 106.

SCHOTTLAENDER, *Ueber Kern- und Zelltheilungsvorgänge in dem Endothel der entzündeten Haut*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 31.

HESS, *Ueber Vermehrungs- und Zerfallsvorgänge and den grossen Zellen in der acut hyperplastischen Milz der weissen Mäuser*, Ziegler's Beiträge, T. VIII.

GEELMUYDEN, *Das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten und die physiològische Funktion desselben*, Virchow's Arch., Vol. 106.

GÖPPERT, *Kerntheilung durch indirekte Fragmentirung, etc.*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 37, 1891.

FLEMMING, *Amitotische Kerntheilung in Blasenepithel des Salamanders*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 34.

WEIGERT, *Ueber Croup und Diphterie*, Virchow's Arch., Vol. 79.

CAPITOLO VIII.

I fenomeni dell'eredità cellulare e le loro anomalie.

Eredità: il plasma ereditario è localizzato nel nucleo; qualità del plasma ereditario nelle diverse cellule degli organismi. — Differenziazione: i fattori della differenziazione; grado della differenziazione. — Sdifferenziazione (anaplasia). — Metaplasia. — Sdifferenziazione e metaplasia nelle cellule germinali. — Cause della sdifferenziazione e della metaplasia.

Studiando la moltiplicazione e la riproduzione degli esseri organizzati, si è potuto osservare che in questi fenomeni biologici regnano due serie di fatti opposti. Una serie comprende quei fatti che tendono a conservare i caratteri delle singole specie, facendo sì che i figli posseggano le stesse qualità che distinguevano i genitori: si parla così della *eredità*, per la quale si ha appunto la fissità delle specie. Ma un'altra serie di fatti dimostra che assai sovente i figli presentano caratteri un po' differenti da quelli dei genitori; si ha cioè la *variazione*, per la quale sono possibili i fenomeni biologici dell'adattamento, della selezione e della molteplicità delle specie. Qualche cosa d'analogo si ha nel campo della pura citologia. In generale le cellule si riproducono, conservando le cellule figlie tutti i caratteri della cellula madre, si ha una perfetta trasmissione ereditaria di questi caratteri e quindi la conservazione della specificità del tessuto, nonostante che in esso si accrescano o si rinnovino gli elementi anatomici. D' altra parte talvolta, specie in certi periodi della vita dei singoli esseri (sviluppo embrionario, rigenerazione), da cellule dotate di certi caratteri sorgono cellule fornite di altre qualità, onde è possibile la costituzione di tessuti vari da cellule originariamente eguali. Si parla allora di *differenziazione*.

Questi fatti della eredità e della differenziazione hanno una parte importantissima nello svolgersi di tanti processi fisiologici e patologici, quindi non sarà inutile una brevissima trattazione di essi anche da un punto di vista teorico, limitandoci a quel tanto che è indispensabile per il nostro argomento.

A. — Eredità.

Delle teorie generali sulla eredità si possono fare facilmente applicazioni per il caso che ora consideriamo, per il fatto cioè della trasmissione ereditaria dei caratteri da cellula a cellula, considerando gli elementi anatomici come organismi *ex se*.

1. — *Il plasma ereditario.*

Intorno ad una prima questione, che si riferisce alla eredità, i vari autori (che divergono poi moltissimo su altri argomenti) si trovano presso a poco d'accordo. Si può cioè formulare questa ipotesi d'indole generale: esiste in ogni cellula una sostanza vivente, speciale, da cui dipende l'eredità, essa è costituita da tante particelle, le quali sono le portatrici dei singoli caratteri ereditari che le cellule stesse posseggono. Tale sostanza si trasmette dalla cellula madre alle cellule figlie, e non si esaurisce, perchè è capace di accrescimento. La sostanza ereditaria fu chiamata *idioplasma* [1]) da Naegeli, *idioplasson* da Roux, *plasma germinativo* (*Keimplasma*) da Weismann. Le particelle trasmettitrici dei caratteri ereditari ricevettero il nome di *gemmule* da Darwin, di *unità fisiologiche* da Spencer, di *idioblasti* [2]) da Naegeli, di *pangene* [3]) da De Vries, di *biofori* [4]) da Weismann. Sulla costituzione di queste particelle sono state fatte molte ipotesi, le quali però hanno un carattere assolutamente trascendentale e si allontanano di troppo da quelle che hanno una reale base di fatti. In ogni modo si ammette che esse sono capaci di riprodursi per divisione, come le unità d'ordine più elevato, le cellule (Hertwig). Riguardo al modo con cui queste particelle possono determinare la natura speciale di una cellula vi sono due ipotesi, una dinamica e l'altra materiale; la prima è stata svolta da Naegeli, l'altra da De Vries.

Per spiegare l'attività specifica dell'idioplasma, Naegeli ammette che un gruppo determinato di idioblasti o un complesso di gruppi di idioblasti entri in uno stato di eccitazione e di movimento. Per Naegeli questa eccitazione locale governa i fenomeni chimici e plastici, agendo per via dinamica e propagando degli stati vibratori particolari a breve distanza. Essa genera plasma nutritivo in grande abbondanza, e con l'aiuto di questo protoplasma, determina la formazione di altre sostanze albuminoidi (gelatina, elastina, cheratina, ecc.), alle quali essa dà la forma appropriata, necessaria. Le circo-

---

1) ἴδιος = proprio; πλάσμα = ciò che si foggia.
2) ἴδιος = proprio; βλάστη = germoglio.
3) πᾶς = tutto; γεννάω = genero.
4) βίος = vita; φέρω = porto.

stanze che spingono o l'uno o l'altro gruppo di idioblasti ad entrare in eccitazione nel corso dell'ontogenesi sono: la configurazione dell'idioplasma, le eccitazioni che esso riceve e il posto che esso occupa nell'organismo in via di sviluppo.

Per De Vries le unità idioplasmatiche, piuttosto che esercitare questa funzione dinamica, agirebbero come tali, materialmente. Tra le *pangene* che compongono l'idioplasma del nucleo alcune restano inattive, altre entrano in attività, si accrescono e si moltiplicano. Alcune di esse *escono dal nucleo*, si diffondono nel citoplasma, ove continuano ad accrescersi ed a moltiplicarsi in una maniera conforme alla loro funzione e così dànno origine agli elementi protoplasmatici *specifici* delle singole specie di cellule. Tuttavia alcune pangene *d'ogni qualità* resterebbero nel nucleo a costituire l'idioplasma di riserva.

II. — *Il plasma ereditario è localizzato nel nucleo.*

La certezza di questa affermazione risulta dalle esperienze di merotomia sugli infusori che in seguito verranno ricordate. Nelle uova di echinodermi fecondate, spezzate (mediante un adatto scuotimento), son capaci di sviluppo solo quei frammenti che contengono pezzi di nucleo (Hertwig, Boveri). Come abbiamo già detto, si è cercato di determinare ancor più precisamente la localizzazione di questo plasma ereditario e si è detto che esso costituisce la cromatina delle cellule. La parte che prendono i cromosomi nei processi cariocinetici è veramente una prova di ciò.

Nella fecondazione la parte più importante è presa dalla testa dello spermatozoo, che è il suo nucleo, mentre il flagello, che ne rappresenterebbe il citoplasma, o non entra affatto nell'uovo, o si fonde col protoplasma dell'uovo stesso, senza partecipare alle evoluzioni, che gli elementi nucleari intraprendono prima della segmentazione.

III. — *Qualità del plasma ereditario nelle diverse cellule degli organismi.*

Su questo soggetto cominciano le divergenze tra i vari autori, e due sono le principali ipotesi emesse.

Da una parte Naegeli, De Vries, Hertwig ammettono che l'idioplasma si mantenga costante per qualità e quantità in tutte le cellule che si producono nello sviluppo ontogenetico di un essere; ogni divisione cellulare, in qualsiasi momento, avrebbe per conseguenza la repartizione eguale ed uniforme dell'idioplasma nelle due cellule figlie (Teoria della *erbgleiche Theilung*). Hertwig a tal proposito così si esprime: « ogni cellula di un organismo riceve dall'uovo fecondato tutte le tendenze ereditarie, che esso con-

tiene e la sua natura speciale è dovuta unicamente al fatto che, secondo le circostanze, or queste or quelle tendenze, or questi or quelli idioblasti entrano soli in attività in questa o in quella cellula, mentre che le altre tendenze o idioblasti che dall'uovo ha ricevuto, restano allo stato latente ».

De Vries dissente da questi concetti in quanto che egli vuol meglio determinare le idee di attività o di latenza degli idioblasti (o pangene). Come si è detto, secondo De Vries sarebbero latenti le pangene rimaste dentro il nucleo, e attive, e quindi determinatrici di caratteri cellulari, quelle che dal nucleo passano volta a volta, secondo i casi, nel citoplasma.

Un'altra serie di ipotesi è quella sulla divisione ineguale del plasma ereditario (Teoria della *erbungleiche Theilung*) e sostenitori di tale ipotesi sono principalmente Roux e Weismann. Esporremo ora soltanto l'ipotesi di questo ultimo autore, nella forma più breve che ci sarà possibile.

Nell'uovo fecondato si conterrebbero, preformati, a costituire il plasma germinativo, tutti i *biofori* (unità biologiche ereditarie) necessarii per determinare le qualità e i caratteri di tutte le cellule dell'organismo che si svilupperà. Questi biofori sarebbero riuniti in *determinanti* (unità di ordine superiore), i determinanti in *idi*, gli idi in *idanti*. Nella prima segmentazione i due blastomeri riceverebbero determinanti diversi, attivi, risultanti da scissioni di certi idi, e una certa quantità di altri idi, latenti, che costituirebbero il *plasma germinativo di riserva*. Proseguendo lo sviluppo, si ripeterebbe lo stesso fatto, avendo ogni cellula determinanti attivi differenti, e degli idi, inattivi, di riserva, totipotenti. Cosicchè ognuna di queste cellule conserverebbe in sè la potenzialità di condurre tutto lo sviluppo ontogenetico. Ad un certo punto dello sviluppo embrionario, anche nel plasma germinativo di riserva comincerebbero ad avvenire scissioni, e si giungerebbe quindi a cellule, che, pur contenendo plasma di riserva, non conterrebbero tutti i determinanti necessari per tutto l'embrione; il plasma di riserva non sarebbe più totipotente. Allora queste cellule non sarebbero più capaci di dar origine ad un embrione. A queste cellule Weismann dà l'appellativo di *somatiche*.

In una serie di cellule però, quelle che costituiscono la via delle cellule sessuali, rimarrebbe sempre del plasma germinativo totipotente. Questi elementi sono chiamati *cellule germinali* (*Keimzellen*).

Occupiamoci ora delle cellule somatiche soltanto e consideriamone una che debba essere il capostipite di due tessuti differenti ed affini; per esempio dei due tessuti A e B. Essa conterrà uniti i determinanti *a* e *b* (intendiamo indicare con *a* i determinanti composti dai biofori specifici del tessuto A, e con *b* i determinanti composti dai biofori specifici del tessuto B), più dei determinanti di riserva *r*. Dividendosi inegualmente, essa produrrà due cel-

lule, $r + a$ e $r + b$, in cui saranno latenti i determinanti r, mentre in una saranno attivi i determinanti a e nell'altra i determinanti b. La cellula $r + a$ sarà il capostipite del tessuto A e la cellula $r + b$ il capostipite del tessuto B.

E così in ogni cellula è contenuto un plasma ereditario particolare, proprio della specie a cui la cellula appartiene, plasma costituito in parte da determinanti attivi, capaci di trasmettere, nei susseguenti processi di moltiplicazione, alle cellule figlie, gli stessi caratteri della cellula madre, in parte costituito da determinanti inattivi di riserva, nei quali sono conservati, latenti, i caratteri antichi di alcuni stadi cellulari che precedettero, nello sviluppo ontogenetico dell'essere, la cellula considerata.

Con l'esame di questa parte dell'ipotesi di Weissmann sull'eredità siamo venuti ad esporre anche il meccanismo con cui, secondo questo autore, si effettua la differenziazione delle cellule durante lo sviluppo dell'organismo.

B. — Differenziazione.

Come si è già accennato, per *differenziazione* intendiamo quel fatto di riproduzione, per cui resultano cellule figlie diverse dalle cellule madri. Dalle cellule eguali dell'*ectoderma*, p. es., sorgono, per differenziazione, le cellule dei centri nervosi, gli epiteli di rivestimento, certi epiteli ghiandolari, tutti elementi assai diversi tra loro.

Il processo della differenziazione è, nell'ontogenesi, progressivo e le cellule raggiungono il loro ultimo limite evolutivo a diversi momenti della vita embrionale o soltanto quando l'organismo è diventato adulto. Raggiunto questo limite, si dice che le cellule sono *intieramente differenziate*, che hanno raggiunto il massimo grado di *specificità*.

I. — *I fattori della differenziazione.*

Abbiamo visto come concordino le idee dei vari autori nell'ammettere che i caratteri cellulari siano determinati da unità (idioblasti, pangene, biofori) di plasma ereditario, entrate in un'attività speciale. Variazione di caratteri, cioè differenziazione, significherebbe scambio tra l'attività e lo stato latente di queste varie particelle.

Ma sui fattori della differenziazione, sugli stimoli cioè che agiscono per determinare l'attività di queste unità plasmatiche, esistono discrepanze e ciò appunto secondo che si propugni una teoria epigenetica o una teoria preformista.

Per i seguaci delle teorie epigenetiche, tali fattori sarebbero agenti *estranei* alla sostanza embrionale stessa, quali sarebbero l'accrescimento della sostanza nucleare, con susseguente aumento del numero dei nuclei e delle cellule, la correlazione tra i vari elementi cellulari e fra i vari organi, infine le azioni dell'ambiente esterno, sotto forma di variazioni nella quantità di materiali nutritizi, di temperatura, ecc. (Hertwig). I preformisti invece (Weismann) ammettono, che già esista prestabilito nell'uovo il piano delle

ripartizioni del plasma germinativo e della successione con cui si dispiega l'entrata in azione dei singoli determinanti e dei biofori, dimodochè le cause della differenziazione ontogenetica sarebbero *interne* alle cellule, come inerenti al plasma germinativo, fino dalle sue più lontane origini. Ciò non toglie, ed anzi Weismann lo ammette espressamente, che anche stimoli esterni di varia natura possano far variare in certi gruppi di cellule i determinanti attivi, possano spingere i plasmi di riserva ad una attività insolita; e così si avrebbero, per cause esterne, variazioni e anomalie nella trasmissione dei caratteri ereditari tra le cellule, si avrebbe la rigenerazione, ecc.

II. — *Grado della differenziazione.*

Vogliamo qui esporre in breve i criteri necessari per giudicare se una data cellula abbia raggiunto l'ultimo limite della sua capacità evolutiva, cioè la sua *specificità assoluta*, e se in questo stato essa sia più differenziata di un'altra. Prima di tutto ricordiamo che anche negli individui completamente evoluti si trovano cellule fermatesi a differenti stadi di differenziazione. Per esempio, possiamo dire che i leucociti, gli epiteli di rivestimento, sono cellule le quali, benchè abbiano già raggiunto il massimo della loro capacità di differenziazione, pur tuttavia sono meno differenziate di una fibra muscolare striata o di una cellula nervosa.

Si riconosce che una cellula ha raggiunto il suo limite di differenziazione, quando non dà più luogo, in condizioni normali, a cellule diverse da se stessa, ma nei suoi atti moltiplicativi non variano mai quei tali caratteri specifici, che essa possedeva.

Per decidere sull'altezza del grado di differenziazione raggiunto da una specie di cellula vi sono due criteri, uno morfologico e l'altro funzionale.

Quanto più semplice è la costituzione di una cellula, quanto più essa si avvicina al tipo schematico di una massa di protoplasma omogeneo, contenente un nucleo, semplice per forma e contenuto, tanto meno una cellula è differenziata. La comparsa di organi cellulari (fibrille contrattili o conducenti, ciglia, granuli, ecc.), o di sostanze chimicamente diverse dal protoplasma, capaci di funzionare (clorofilla, emoglobina) sta ad indicare un grado di differenziazione più elevato.

Il criterio funzionale consiste in questo. Le cellule totipotenti posseggono, in attività o potenzialmente, la capacità di tutte le funzioni elementari o speciali che la sostanza vivente può svolgere. Durante la differenziazione avviene come una *divisione del lavoro*, e alcune cellule si incaricano di disimpegnare specificamente certe funzioni, e altre altre. Le cellule poco differenziate si trovano a possedere varie capacità funzionali insieme: in quelle altamente differenziate si ha la preponderanza assoluta di una qualche funzione (divenuta allora specifica per la cellula) a scapito delle altre.

Così, p. es., si può dire che i leucociti, che sono capaci di muoversi, di esercitare la fagocitosi, di secernere certe sostanze (leucociti granuliferi), di riprodursi con frequenza, sono cellule meno differenziate che non le fibre muscolari, in cui tutte le capacità funzionali si riducono alla contrazione; che non i corpuscoli rossi adulti, nei quali la funzione respiratoria è divenuta specifica e ogni altra è scomparsa, perfino quella della riproduzione.

Passiamo adesso ad esaminare altri fatti, che stanno parzialmente in contrapposizione con quelli che abbiamo ora preso in esame, ed ai quali si può attribuire un carattere essenzialmente patologico.

C. — SDIFFERENZIAZIONE (ANAPLASIA) [1].

Questa parola è stata recentemente introdotta nella patologia per indicare certe anomalie dei fatti di eredità, le quali conducono alla formazione di elementi speciali, che talvolta hanno una vita transitoria, talvolta permangono lungamente ed hanno allora un espresso carattere patologico. Per *sdifferenziazione* [2] si intende un ritorno di certi tessuti verso stadi precedenti nel loro sviluppo ontogenetico. Che ciò talvolta realmente avvenga, è dimostrato particolarmente dalle osservazioni sui processi rigenerativi che in seguito esporremo. Teoricamente la sdifferenziazione è possibile, qualora si ammetta, come vuole la maggior parte degli autori, l'esistenza in tutte le cellule di plasma ereditario di riserva.

Secondo le ipotesi di Naegeli, di Hertwig, di De Vries, le quali presumono che in ogni cellula, anche compiutamente sviluppata, esista latente un idioplasma eguale a quello che si trova nell'uovo, si dovrebbe ammettere la possibilità, che da una cellula qualsiasi si potesse riformare tutto un organismo, il che negli animali superiori certo non si verifica.

Secondo la ipotesi di Weismann si può stabilire *a priori*, quali possono essere le conseguenze di una sdifferenziazione, sia nelle cellule germinative, sia nelle cellule somatiche. Vediamo come possiamo rappresentarci in queste ultime i fenomeni della sdifferenziazione.

Una cellula somatica, ad un certo punto dello sviluppo ontogenetico dell'organismo a cui appartiene, contenga le determinanti attive a, b, c, d, più il plasma somatico di riserva r, che dobbiamo ammettere contenga, latenti, altre determinanti eguali ad a, b, c, d.

Questa cellula, che rappresenteremo con $a + b + c + d + r$, moltiplicandosi ancora, in condizioni normali, dà origine a due cellule più differenziate, nelle quali si sono repartiti i caratteri attivi a, b, c, d, e di più si è trasmesso intieramente il plasma di riserva: quindi indicheremo le due cellule figlie con $a + b + r$ e con $c + d + r$.

Se ora insorge una causa di sdifferenziazione, la quale agisca p. es. sulla cellula $a + b + r$, si distruggono le determinanti attive a e b, e dal plasma di riserva r si svolgono, entrando in attività, nuove determinanti a, b, c, d, e così dalla cellula più differenziata $a + b + r$ si viene ad ottenere una cel-

[1]) ἀνά = che in composizione ha il significato di indietro; πλάσσω = mi foggio.

[2]) Questa brutta parola è l'unica traduzione possibile del nome tedesco *Entdifferenzierung.*

lula meno differenziata $a+b+c+d+r'$ (simile all'antica progenitrice), in cui con r' si indica il plasma accessorio di riserva, rimanente da r dopo la liberazione delle determinanti sopra indicate. Così si vede che la potenzialità di sdifferenziazione di una cellula, la capacità cioè che essa possiede di dare origine per moltiplicazione ad elementi somiglianti ai suoi più o meno antichi progenitori, dipende dalla qualità del plasma di riserva che essa possiede, dal numero di determinanti di specie diversa, che in questo plasma accessorio sono contenuti allo stato latente.

Nei tessuti somatici assai evoluti la sdifferenziazione non riporta mai gli elementi anatomici molto indietro verso gli stadi embrionali; e quindi non bisogna dare ai fatti di sdifferenziazione un'estensione troppo grande, il che essendo stato fatto da alcuni, ne è derivato che molti autori hanno, per reazione, voluto negare ogni specie di sdifferenziazione. Non bisogna credere, come giustamente osserva Delage, che una cellula muscolare possa trasformarsi in una cellula nervosa o ghiandolare o viceversa. Da un punto di vista assai generale possiamo dire che, p. es., le cellule epiteliali conservano i principali caratteri degli epiteli anche nella sdifferenziazione; che le cellule mesenchimali sdifferenziate restano pure cellule mesenchimali, assumendo però caratteri embrionari, ecc. Questo fatto costituisce anzi una prova della opinione weismanniana, che cioè il plasma somatico accessorio contiene soltanto un limitato numero di determinanti, mentre se ogni cellula contenesse tutto l'idioplasma come lo contiene l'uovo, se l'essere intiero *sonnecchiasse* (come dice Vöchting) in ogni cellula, non vi dovrebbero teoricamente essere limiti alla sdifferenziazione.

La teoria della sdifferenziazione è stata di nuovo trattata da Ribbert, il quale in una sua recente pubblicazione espone molti esempi di metamorfosi che subiscono le cellule di tessuti in rigenerazione prima che esse abbiano acquistato la capacità di riprodursi. Così egli vide cellule connettivali ed endoteli divenir più ricchi di protoplasma, epiteli cilindrici diventar cubici, ecc., tutte alterazioni queste che corrispondono al tipo normale di uno stadio di sviluppo anteriore e proprio delle cellule stesse. Nella riparazione delle ghiandole prendono la parte più attiva gli elementi meno differenziati dei condotti escretori, e questi, dopo essersi moltiplicati e aver dato origine ad elementi embrionali disposti in alveoli, si differenziano di nuovo riproducendo cellule dotate di proprietà specifiche come sono quelle delle ghiandole compiutamente sviluppate e normali.

La sorte ulteriore delle cellule sdifferenziate è varia nei diversi casi: allorchè si tratta di fatti di rigenerazione, ricomincia un processo di differenziazione nello stesso senso in cui essa avvenne nei periodi dello sviluppo embrionario, in altri casi le cellule rimangono sdifferenziate; finalmente in altri casi la successiva differenziazione avviene in modo diverso da quello embrionario e si ha allora la *metaplasia*.

Riguardo al secondo caso, che cioè le cellule sdifferenziate rimangano tali, si ha allora la produzione di un tessuto nuovo, dotato di caratteri più o meno espressamente embrionari (*anaplasia*). Tale è il caso dei tumori.

È stato Hansemann che per primo ha sostenuto che i carcinomi provengono da processi di sdifferenziazione, determinati da cariocinesi asimmetriche. Per queste cariocinesi qualche cellula perderebbe i suoi caratteri specifici, e si ridurrebbe ad una cellula quasi embrionaria (*anaplastica*), dotata di una grande capacità riproduttiva e di una certa indipendenza funzionale di fronte ai legami che esistono tra le varie cellule normalmente differenziate (altruismo delle cellule). Così da una simile cellula sorgerebbe un tessuto embrionario, atipico, dotato di caratteri differenti da quelli, che possiede il tessuto su cui il tumore si è impiantato.

Queste ipotesi di Hansemann, come del resto tutte le considerazioni teoriche che ora abbiamo esposto, hanno trovato numerosi oppositori, fra i quali citeremo principalmente il Lubarsch.

Restano tuttavia alcuni fatti che non si possono negare, cioè la possibilità che da tessuti completamente evoluti ne derivino altri composti di cellule evidentemente meno differenziate, quasi embrionali. Per spiegare questi fatti l'antica teoria delle rimanenze di germi embrionali tra le cellule differenziate non vale più per molteplici ragioni, che ora sarebbe troppo lungo l'esporre.

L'ipotesi weismanniana invece (ipotesi che del resto acquista sempre maggior favore tra i biologi, per le questioni generali della eredità) ci dà una certa rappresentazione di questi vari fatti, ci permette di coordinarli logicamente e di vedere le analogie che corrono tra loro.

D. — Metaplasia [1]).

Abbiamo detto che si ha una *metaplasia*, allorquando cellule sdifferenziate tornano a differenziarsi in un senso diverso da quello avvenuto durante lo sviluppo ontogenetico: questo fatto quindi conduce alla formazione di un tessuto diverso da quello ove avvenne il primo fatto di sdifferenziazione [2]).

Il nome di metaplasia fu introdotto dal Virchow per indicare la trasformazione di un tessuto in un altro.

Dopo le prime osservazioni di Virchow, furono descritti numerosi casi di metaplasia, e v. Recklinghausen ammise che nei polmoni e nei reni possono

[1]) μέτα — tra ; πλάσσω — mi foggio.

[2]) Ranvier ed Henneguy ammettono anche essi che, sotto certe influenze, cellule altamente differenziate ritornino in uno stato embrionario, e quindi subiscano poi altre evoluzioni secondo tipi differenti da quelli normali.

formarsi cellule connettivali dalle cellule degli alveoli o delle capsule del Bowmann; Baumgarten affermò che gli epiteli ghiandolari prendono parte alla costituzione degli elementi linfatici del tubercolo; Ribbert e Schmidt osservarono la formazione di corpuscoli linfatici da cellule endoteliali.

Ma questi esempi di metaplasia troppo profonda non incontrarono favore tra gli istologi, e così si giunse a negare la possibilità di una vera metaplasia. Maggiori ragioni di attendibilità hanno i casi seguenti di metaplasia: che cioè dalle cellule che tappezzano i canali biliari si sviluppino cellule epatiche, che dai semplici epiteli di rivestimento della pelle e delle mucose si possano formare epiteli cornei, mucinogeni, secretori, vibratili; che dalle cellule del periostio si sviluppino ora cellule ossee, ora cellule cartilaginee, a seconda che l'osso fratturato sia tenuto in riposo od in moto.

Come applicazione delle considerazioni teoretiche che sopra abbiamo esposto, analizziamo uno di questi casi di metaplasia, quello per es. osservato da Posner, da Zeller, da Habermann, ecc. e che consiste nella trasformazione di mucose (della trachea, dell'utero, della vagina, ecc.) in tessuti cornei. In questi casi il fatto che risulta direttamente dalla osservazione è questo: che da elementi i quali hanno i caratteri degli epiteli cilindrici, a ciglia vibratili (trachea) o producenti muco, si sviluppano (in seguito a processi irritativi di varia natura) elementi piatti indifferenti (Griffini), i quali alla lor volta dànno origine ad altre cellule identiche a quelle della epidermide e di cui il carattere specifico è quello di subire, ad un dato momento della loro vita, la trasformazione cheratinica.

Ora dobbiamo considerare che gli epiteli di una mucosa hanno la stessa origine degli epiteli epidermoidali. Ha esistito cioè, ad un dato momento dello sviluppo ontogenetico dell'essere, una cellula ectodermica, poco differenziata, collocata per es. in corrispondenza del punto ove si formava la bocca. Questo elemento embrionario è stato il capostipite di due generi di cellule, di cui uno ha svolto i caratteri della mucosa, l'altro i caratteri delle cellule epidermoidali. Ma nelle cellule della mucosa si è conservato, come plasma di riserva latente, il plasma ereditario della cellula capostipite (nel quale plasma esistevano ancora le determinanti portatrici del carattere: cheratinizzazione) e, subentrata la causa della sdifferenziazione, questo plasma di riserva è entrato in attività e quindi si sono prodotti epiteli, simili alla cellula capostipite (sdifferenziazione), e da essi poi si sono di nuovo prodotte cellule differenziate, nel senso delle cellule epidermoidali.

E. — Sdifferenziazione e metaplasia nelle cellule germinali.

Nell'uomo e negli animali superiori le cellule contenenti plasma germinativo (*Keimzellen*) si riducono, secondo la ipotesi di Weismann, alle cellule delle ghiandole sessuali: quindi ci possiamo attendere processi di profonda

sdifferenziazione, di ritorno ai primissimi stadi embrionali, soltanto in queste cellule dei testicoli e delle ovaie. Quivi soltanto è possibile, che cellule differenziate, come sono quelle degli organi sessuali, diano origine a tessuti embrionali, dotati di capacità evolutive intense e molteplici.

Infatti scorrendo la letteratura sulla anatomia patologica dei testicoli e delle ovaie, troviamo che questi organi sono sovente la sede di tumori metaplastici, di complicata struttura, i quali ricevettero il nome di *teratomi* e di *cisti dermoidi*: in questi tumori si riscontrano tessuti differentissimi, sia di origine ectodermica, come porzioni di pelle, peli, denti, produzioni cornee, sia di origine mesodermica come ossa e cartilagine. Inoltre Verneuil, Lang, Cornil e Berger vi hanno ritrovato tessuti nervosi, eguali a quelli del sistema nervoso centrale, produzioni simili ai globi oculari (anche fornite di retine), ghiandole dotate di capacità secretorie, epiteli vibratili, come quelli che si trovano nelle vie respiratorie, fibre muscolari liscie e striate.

Riguardo alla loro genesi, riporteremo le conclusioni di un recente lavoro di Wilms, conclusioni tratte sia da contributi dell'autore stesso, sia dalla discussione della letteratura sull'argomento:

« Nei testicoli (e nelle ovaie) si dànno talvolta tumori, che si producono *da una sola cellula sessuale*. La genesi di questi tumori è oscura, nè l'eterotopia, nè la rimanenza di germi embrionali nel tessuto delle ghiandole, nè l'intufetazione (*implantatio foetus in foeto*) bastano a spiegarne l'origine. Io comprendo questi tumori col nome di *tumori embrioidi*, poichè essi somigliano, sia nello sviluppo dei loro tessuti, sia nella loro contemporanea provenienza dai tre foglietti, agli embrioni... per questo potrebbero ricevere anche il nome di *parassiti rudimentali*.... ».

Waldayer per tali tumori nell'ovaio ammette una specie di partenogenesi: egli crede che un uovo incominci a segmentarsi senza essere stato fecondato, e che quindi produca una specie d'embrione. Ma per le cellule seminali, ove avvengono fatti identici, come si può parlare di partenogenesi?

La produzione dei teratomi e dei tumori dermoidi nelle ghiandole sessuali può essere spiegata logicamente con la teoria di Weismann, ammettendo, che in alcune cellule sessuali (cellule germinative) si risvegli il plasma germinativo di riserva che è la caratteristica di tali cellule; che si producano cellule sdifferenziate tanto da somigliare a quelle dei primi periodi dell'embrione; e che da esse prenda origine la formazione di tessuti i quali seguano in un modo irregolare il processo evolutivo di differenziazione dell'embrione, e giungano alla formazione di tessuti compiutamente differenziati, ma del tutto diversi da quelli che costituiscono il parenchima dei testicoli e delle ovaie.

F. — Cause della sdifferenziazione e della metaplasia.

Pur ammettendo che questi fatti dipendano immediatamente dall'entrata in attività di certe unità del plasma ereditario rimaste latenti, restano a conoscersi le cause di questa stimolazione che promuove una tale attività. Si tratta probabilmente, almeno nel maggior numero dei casi, di influenze estranee ai tessuti che subiscono la metaplasia; e queste influenze possono essere di svariatissima natura. Qui non possiamo entrare in tale argomento, che si riconnette strettamente sia con la etiologia dei tumori e dei granulomi, sia con lo studio delle cause che spingono i tessuti alla rigenerazione. Su questo ultimo argomento avremo fra poco occasione di parlare.

Appunti bibliografici.

Ribbert, *Ueber Umbildungen an Zellen und Geweben*, Virchow's Arch., Vol. 157, pag. 106.

Bard, *La spécificité cellulaire*, Scientia, n. 1.

Naegeli, *Mechanik-physiologische Theorie der Abstammungslehre*, München, 1884.

Roux, *Gesammelte Abhandlungen über Entwickelungsmechanik der Organismen*, Leipzig, 1896.

Weismann, *Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*, Jena, 1892.

Darwin, *De la variation des animaux et des plantes à l'état domestique*, Paris, 1879.

Spencer, *Die Principien der Biologie*, Deutsch von Vetter, 1876.

De Vries, *Intracellulare Pangenesis*, Jena, 1889.

Hertwig, *La cellule et les tissus*, Trad. franc., Paris, 1894. — *Zeit- und Streitfragen der Biologie. I. Präformation oder Epigenese?* 1894, 1897, Jena.

Delage, *La structure du protoplasme et les théories sur l'hérédité*, Paris, 1895.

Roux W., *Ueber die verschiedene Entwickelung isolirter erster Blastomeren*, 1894. Archiv für Entwickelungsmechanik, Vol. I, fasc. 4. — *Zu H. Driesch's « Analytische Theorie »*, 1896. Archiv. f. Entwickelungsmechanik, Vol. IV, fasc. 3. — *Für unser Programm und seine Verwirklichung*, Archiv für Entwickelungsmechanik, Vol. V, fasc. 1 e. 2. — *Ueber den Antheil von « Auslösungen » an der individuellen Entwickelung*, 1896. Arch. f. Entwickelungsmechanik, Vol. IV, fasc. 2.

Herlitzka, *Sullo sviluppo di embrioni completi da blastomeri isolati di uova di Tritone*. Arch. f. Entwickelungsmechanik, Vol. IV, e *Ricerche sulla differenziazione cellulare nello sviluppo embrionale*, ibidem, Vol. VI.

Hansemann, *Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelialkrebsen und deren biologische Bedeutung*, Virchow's Archiv, Vol. 119. — *Ueber die Anaplasie der Geschwulstzellen und die asymmetrische Mitose*, Virchow's Arch., Vol. 129. — *Studien über die Specificität des Altruismus und die Anaplasie der Zellen*, Berlin, Hirschwald, 1893.

Ribbert, *Ueber die Rückbildung von Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste*, Bibl. Med. C. H. 1, 1897.

Recklinghausen, *Handbuch d. allgemeinen Pathologie des Kreislaufs*, Stuttgart, 1883.

Baumgarten, *Ueber die Herkunft der in Entzündungsherden auftretenden lymphkörperchenartigen Elemente*, Centralb. f. Allg. Pathol., 1890, V. 1.°

Verneuil, *Archives générales de Médecine*, Vol. 2, 1855.

LANG, *Ein Beitrag zur Kenntniss der sogenannten Dermoidcysten*, Virch. Arch., Vol. 53, p. 128.
CORNIL et BERGER, *Note sur un cas d'inclusion scrotale*, Arch. de physiol., 1885, V, 3.ª Série.
WILMS, *Die teratoiden Geschwülste des Hoden* e *Ueber die soliden Teratome des Ovariums*, Ziegler's Beiträge, Vol. 19, Fasc. 20.
WALDAYER, *Die epithelialen Geschwülste des Eierstocks*, Arch. f. Gynäcologie, Vol. I, 1870.

CAPITOLO IX.

Rigenerazione fisiologica e patologica. — Trapiantamento.

Rigenerazione. — Rigenerazione fisiologica. — Rigenerazione patologica: capacità rigenerativa; cause della rigenerazione patologica; meccanismo della rigenerazione. — Rigenerazione degli esseri unicellulari. — La rigenerazione nei primi stadi embrionari. — Rigenerazione di tessuti adulti: tegumenti; tessuto connettivo; tessuti muscolari; tessuti nervosi; organi ghiandolari. — Trapiantamento. — Innesto di tessuti appartenenti ad animali di specie eguali o differenti. — Innesti omoplastici ed eteroplastici. — Innesti con tessuti poco differenziati.

A. — RIGENERAZIONE.

Allorchè un essere vivente è soggetto a distruzioni parziali del suo corpo, la parte perduta *può* venir formata di nuovo per opera della sostanza vivente rimasta. In tal modo noi possiamo enunciare la legge della rigenerazione nella sua forma più generale. Ora è da notarsi che la rigenerazione può avvenire sia negli esseri unicellulari a riparare porzioni di citoplasma perduto, sia nei metazoi a ricostruire intere serie di cellule od anche intieri tessuti od organi, che furono distrutti.

Le esperienze di *merotomia* fatte da Gruber, da Nussbaum, da Balbiani negli infusori dimostrarono che questi esseri posseggono la capacità di riprodurre, anche la metà del loro corpo asportato, mediante un taglio fatto delicatamente e in modo da non ledere il nucleo. Nei lombrichi possono rigenerarsi i tessuti di porzioni considerevoli del corpo, nelle lucertole può riformarsi la coda esportata, e nelle salamandre la coda e le zampe, con le ossa, i muscoli, i nervi, che si trovano in questi organi.

Prima di procedere nello studio dei fenomeni di rigenerazione dobbiamo fare una distinzione fondamentale. Alcuni tessuti ed organi degli individui adulti sono continuamente soggetti a perdite di elementi anatomici, i quali muoiono per vecchiaia o per esaurimento funzionale, e in questi si verificano sempre processi di rigenerazione, destinati a compensare le perdite subìte dall'organo e così si può parlare di una *rigenerazione fisiologica*. In altri tale fatto non si verifica, e se insorge rigenerazione, questa ha lo scopo di riparare perdite accidentali dell'organo, avvenute per lesioni di varia natura e qui si può dunque parlare di *rigenerazione patologica*.

I. — *Rigenerazione fisiologica.*

Per riguardo alla rigenerazione *fisiologica*, quale fatto che si verifica durante l'accrescimento e la funzionalità dei vari organi, Bizzozero ripartisce questi ultimi in tre gruppi

« Nel 1.° gruppo stanno quelli, i cui elementi continuano a moltiplicarsi per tutta la vita dell'individuo, dando così luogo ad una continua rigenerazione: *tessuti ed elementi labili*. Vi appartengono i parenchimi delle ghiandole secernenti elementi morfologici (come la milza, il midollo delle ossa, le ghiandole linfatiche, l'ovaia, il testicolo) e gli epiteli di rivestimento e i loro insaccamenti ghiandolari, come le fossette mucipare dello stomaco, le ghiandole tubulari dell'intestino e dell'utero, le ghiandole sebacee ».

« Al 2.° gruppo appartengono quei tessuti, i cui elementi si moltiplicano per scissione fino alla nascita, o anche, qualche tempo dopo la nascita, quando, cioè, gli elementi stessi hanno già assunto i loro caratteri specifici, e così, p. es., le cellule muscolari liscie hanno già la forma fusata e il mantello di sostanza contrattile; le cellule connettive son già appiattite e circondate di sostanza fibrillare, e via dicendo. Oltrepassato questo limite però, gli elementi non si moltiplicano più, nel tessuto non si nota alcun processo di rigenerazione. A questo gruppo appartengono il tessuto delle ghiandole a secrezione amorfa (fegato, rene, pancreas, ghiandole salivari, albuminose, lagrimali), il tessuto connettivo, il tessuto cartilagineo, il tessuto osseo (in cui la mitosi si prolunga fino al completo sviluppo dello scheletro) e il tessuto muscolare liscio. Questi, adunque, possono dirsi *tessuti* ad *elementi stabili* ».

« Finalmente al 3.° gruppo o, se più piace, ad una suddivisione del 2.°, apparterrebbe il tessuto muscolare striato e il nervoso. In essi la moltiplicazione per mitosi cessa in un periodo assai precoce della vita embrionale, prima ancora che gli elementi abbiano assunto i loro caratteri specifici, prima cioè che la cellula muscolare abbia secreta la sostanza contrattile, e la cellula nervosa abbia mandato i suoi molteplici prolungamenti ». A questi tessuti può darsi la designazione di *tessuti* ad *elementi perenni*.

Intorno ai processi di rigenerazione fisiologica poco vi è da dire di più in tesi generale: si sa che le cellule rigenerate si formano per moltiplicazione mitotica delle cellule sane e giovani dell'organo: più tardi poi avremo occasione di esporre alcuni esempi di tali processi rigenerativi.

II. — *Rigenerazione patologica.*

Assai più complesse ed oscure sono le questioni che si riferiscono alla rigenerazione che abbiamo chiamato *patologica*, specialmente per riguardo alle sue cause immediate, al meccanismo intimo e ai processi evolutivi con cui essa si compie.

1. — *Capacità rigenerativa.*

Prima di tutto vediamo se si hanno dei criteri per stabilire in quali tessuti esistono questi *poteri di rigenerazione* (poichè abbiamo detto, che non tutti i tessuti sono capaci di rigenerare) e quale sia la forza rigeneratrice delle varie cellule.

Per riguardo alla capacità, che hanno certi animali, di riprodurre intieri organi perduti, Weismann ha ammesso che la rigenerazione si stabilisce filogeneticamente per selezione là dove essa è utile, e dove ha occasione di esercitarsi frequentemente. La lucertola è capace di rimettere la sua coda perchè, per la fragilità di quest'organo, essa è esposta a perderla sovente; nel tritone che vive in acque abitate da altri esseri voraci, e che è esposto a perdere la coda o le zampe per un morso, esiste la facoltà della rigenerazione di questi organi, cosa che non avviene per il proteo (benchè assai somigliante al tritone) che vive in acque oscure, tranquille e senza abitatori voraci.

Per riguardo ai vari tessuti degli organismi superiori ripetiamo le conclusioni di Aschoff.

1.° La capacità rigenerativa diminuisce nel mondo vivente con il complicarsi dell'organizzazione.

2.° In ogni singolo individuo la suddetta capacità si comporta per ogni tessuto inversamente al grado della differenziazione, raggiunto dal tessuto stesso. Tanto più giovane è un organismo, tanto più facile è la rigenerazione.

Riguardo alla diversa *forza rigenerativa* posseduta dai vari tessuti, Bizzozero afferma che la intensità, con cui vengono riparate perdite di tessuto per cause patologiche è in concordanza con la capacità di accrescimento e di mutamento delle cellule che i tessuti posseggono in condizioni normali, e quindi, in conformità di quanto è stato detto precedentemente, Bizzozero divide anche per questo rapporto i tessuti stessi in vari gruppi.

In un primo gruppo predominano per intensità e per rapidità di rigenerazione quei tessuti, che già normalmente si rigenerano nell'organismo adulto e cioè gli epiteli di rivestimento e le ghiandole secernenti elementi morfologici; vengono in seconda linea gli epiteli delle ghiandole a secrezione amorfa, il tessuto connettivo, il cartilagineo e l'osseo, e il tessuto muscolare liscio. Complessivamente vi appartengono tanto i tessuti ad elementi labili, quanto quelli ad elementi stabili.

In un secondo gruppo Bizzozero mette poi i tessuti ad elementi perenni, cioè il muscolare striato e il nervoso.

2. — *Cause della rigenerazione patologica.*

Le cause prime di questi processi rigenerativi sono, come abbiamo detto, lesioni che distruggono porzioni d'organi e di tessuti, lesioni che possono provenire da traumi, da processi necrotici di varia natura (causticazioni, intossicazioni, necrosi ischemiche, ecc.). Avvenuta una tal lesione le cellule rimaste entrano in un periodo di attività riproduttiva (per cariocinesi) e incomincia la *neoformazione riparatrice*.

Riguardo al modo con cui la perdita di una porzione del tessuto è cagione che entrino in attività gli stimoli interni alla divisione, i quali esistevano latenti nelle cellule, ci contenteremo di esporre le opinioni di alcuni autori. Weigert per il primo ammise, come causa immediata della rigenerazione, la scomparsa di ostacoli di tensione tra le singole cellule di un tessuto. Ribbert afferma che lo scomparire delle resistenze, che le cellule asportate esercitavano su quelle rimaste, conduce la energia riproduttiva di queste ultime da uno stato potenziale ad uno stato attuale. Roux esprime una opinione alquanto differente e che ci sembra più giusta : « L'entrare in azione dei meccanismi della rigenerazione e della postrigenerazione non avviene probabilmente per un momento qualitativamente non efficace, come è la semplice scomparsa della pressione laterale sulla superficie di lesione, ma essenzialmente per la scomparsa di cellule specificamente differenziate e con ciò per la mancanza di azioni di vicinanza specifiche o almeno per la influenza di stimoli anormali, determinati dai nuovi contatti che si stabiliscono ».

3. — *Meccanismo della rigenerazione.*

Cominciamo con l'esporre alcune opinioni sopra questo argomento, e vediamo come i differenti autori spieghino i fatti di moltiplicazione cellulare e la metamorfosi che certi elementi anatomici subiscono durante la rigenerazione.

Kölliker ammette che, durante lo sviluppo ontogenetico restino nei tessuti differenziati, che poi si mostrano capaci di rigenerare, delle cellule non differenziate, embrionali, le quali vivano di una vita latente nelle condizioni normali ed entrino in attività solo quando si verificano stimoli alla rigenerazione e così riproducano i tessuti perduti.

Secondo O. Hertwig, come abbiamo già esposto, ogni cellula contiene in sè, allo stato latente, l'idioplasma, quale si trova nelle cellule sessuali stesse, che quindi dietro adatti stimoli ritornerebbe attivo, per riprodurre le cellule e i tessuti che l'organismo possa avere perdute.

Ma più adatta a darci una rappresentazione dei meccanismi della rigenerazione normale e patologica nei tessuti è l'ipotesi weismanniana sul

plasma di riserva, e Godlewski e Hansemann ed altri la hanno appunto in questo senso e con successo applicata. Noi vedemmo nel capitolo precedente, come essa possa servire a rischiarare i fatti della sdifferenziazione nelle cellule, fatti, i quali hanno una parte importante nella fenomenologia della rigenerazione.

Invero il fenomeno principale, che in generale si verifica nei processi rigenerativi, è quello di un ritorno delle cellule verso lo stato embrionale, verso quello stato, in cui la funzione riproduttiva ha una enorme prevalenza sopra le altre funzioni cellulari; e questo appunto è necessario affinchè la rigenerazione si manifesti. Nelle cellule poco differenziate questa anaplasia è poco spiccata, mentre è evidentissima nelle cellule altamente differenziate, nelle quali la preponderanza della loro funzione specifica si è formata a scapito della facoltà riproduttiva; ond'è che queste cellule, così differenziate, non sono come tali capaci di riprodursi, e debbono cangiar forma e disposizioni funzionali, affinchè la moltiplicazione di esse possa verificarsi.

Come abbiamo visto, la sdifferenziazione consiste, secondo la ipotesi di Weismann, nell'entrata in attività del plasma di riserva, plasma che contiene un numero maggiore di determinanti e di biofori di quello che già prima era attivo, per cui la potenzialità delle cellule in rigenerazione al periodo della sdifferenziazione viene a trovarsi aumentata.

Ma mentre si producono e si moltiplicano queste cellule anaplastiche, quasi embrionarie, a poco a poco le più adulte fra esse risalgono la scala della differenziazione e, come numerose esperienze dimostrano, se il processo rigenerativo segue indisturbato, esse seguono la stessa via, che le loro congeneri nello sviluppo embrionale percorsero, cioè riproducono tessuti adulti secondo lo stesso meccanismo dello svolgimento embrionale.

Vedremo fra poco come dagli studi di alcuni autori sulla rigenerazione di certi tessuti, queste idee teoriche trovino un appoggio considerevole.

Ed ora passiamo ad esporre alcuni casi speciali di processi rigenerativi.

III. — *Rigenerazione degli esseri unicellulari.*

Sono state fatte su questo argomento numerose ricerche, fra le quali le più belle sono quelle di Gruber, di Nussbaum e di Balbiani. Il primo di questi ricercatori sperimentò sullo *Stentor coeruleus* e vide che qualsiasi parte di esso, separata dal resto del corpo, era capace di ricostituire l'intiero individuo. Tagliando longitudinalmente uno di questi esseri unicellulari, in modo però che le due metà rimanessero attaccate per un sottil tratto, in ogni porzione si rigenerava la parte mancante, e si veniva a costituire così una forma doppia. Nussbaum ripetè analoghe esperienze sulla *Gastrostyla vorax*, un infusorio che si trova nelle infusioni di fieno, e vide che

solo i frammenti provvisti di nucleo o di porzioni di esso erano capaci di riprodurre l'individuo intiero, mentre quelli sprovvisti di materiali nucleari, benchè seguitassero a vivere ed a muover le loro ciglia per qualche giorno, pur non potevano rigenerarsi. Questo fatto è stato constatato anche da altri autori (Hofer, Verworn) su differenti organismi unicellulari e quindi è stato enunciato questo principio, che cioè i fenomeni dell'accrescimento e della rigenerazione del protoplasma sono provocati e diretti dal nucleo, il quale è dunque l'elemento cellulare a cui sono legati necessariamente i fatti di rigenerazione.

IV. — *La rigenerazione nei primi stadi embrionari.*

Importantissimi e numerosi sono stati gli studi su questo argomento: i loro risultati hanno servito principalmente per la discussione delle varie teorie sulla eredità. In generale sono state distrutte o separate fra loro le cellule derivanti dai primi atti di segmentazione e si è osservato il consecutivo sviluppo di questi elementi. Le prime esperienze si devono a Chun, a Morgan, a Chabry, i quali ottennero larve, più o meno anomale, da uova di animali marini in modo diverso mutilate. Più recenti sono le esperienze di Roux, che, distruggendo con un ago arroventato uno dei due primi blastomeri nelle uova di rana, ottenne dei mezzi embrioni, i quali poi per un processo di postrigenerazione riformavano la parte mancante. Driesch isolava i due blastomeri delle uova fecondate di *Echinus microtuberculatus* ed otteneva da essi due blastule più piccole del normale: anche isolando le cellule di uova più segmentate (di 8 a 16 blastomeri) ottenne da ciascuna di esse un embrione. Hertwig distruggendo uno dei primi blastomeri delle uova di rana ottenne embrioni quasi normali, con piccoli difetti: Herlitzka per il primo riuscì a separare, senza alterarli, i due primi blastomeri delle uova di tritone e potè osservare lo sviluppo di due embrioni più piccoli, ma perfettamente normali.

Questi resultati hanno ricevuto differenti interpretazioni. Secondo Hertwig, Wilson, Driesch, essi servirebbero a dimostrare la isotropia dell'uovo, cioè l'eguaglianza dell'idioplasma in tutte le sue parti, e dimostrerebbero come nelle prime divisioni questo idioplasma si ripartisca nelle cellule figlie in modo che esse risultano equivalenti.

Secondo Weismann questi fatti sono invece una dimostrazione della esistenza del plasma germinativo di riserva. I due primi blastomeri contengono sì allo stato attivo determinanti di diversa natura (divisione ineguale del plasma germinativo), ma contengono ancora del plasma germinativo totipotente, capace di condurre lo sviluppo ontogenetico di tutto un nuovo essere. Isolando i due blastomeri, i determinanti attivi ineguali nelle due cellule vengono eliminati, e risorge il plasma germinativo di riserva; quindi

ogni blastomero isolato vale come un uovo intiero immediatamente prima della segmentazione.

Secondo Roux l'entrata in attività del plasma di riserva (idioplasma di riserva) avverrebbe tardivamente, dopo che i blastomeri isolati avrebbero per qualche tempo progredito nelle loro solite vie di cellule già differenziate. Perciò egli parla di una postrigenerazione. Egli ammette che il disorientamento delle sostanze vitelline, nelle uova di anfibi, immancabile conseguenza delle mutilazioni praticate, sia lo stimolo che prima o poi determina il risveglio del plasma di riserva.

V. — *Rigenerazione di tessuti adulti.*

1. — *Tegumenti.*

I *processi riparativi di ferite* della cute, della cornea, delle mucose di rivestimento furono studiati da vari autori su anfibi e su mammiferi. Le conclusioni più importanti furono queste: il difetto del tessuto viene rapidamente riparato per processi di moltiplicazione, che si verificano dapprima negli epiteli immediatamente vicini alla lesione; questi formano in principio un solo strato sopra il tessuto leso. Lo spostamento delle cellule neoformate avviene secondo alcuni per semplice accrescimento; secondo altri esse posseggono in realtà capacità migratorie.

Nella moltiplicazione rigenerativa si hanno cellule che non differiscono affatto dai progenitori, e tale moltiplicazione avviene quasi sempre per cariocinesi. Secondo Ziegler, von Rath, Barfurth, fatti di amitosi, quando si verificano, conducono alla produzione di cellule, che non presentano alcuna resistenza, che hanno ufficio e caratteri transitori e che ben presto muoiono, lasciando il posto agli epiteli ben costituiti, di origine cariocinetica.

Nella rigenerazione degli epiteli vibratili stratificati della trachea e degli epiteli vibratili semplici dell'utero si ha un bell'esempio della *sdifferenziazione*, a cui questi elementi vanno incontro nel periodo della moltiplicazione. Griffini infatti ha osservato in casi di lesioni di queste mucose, che dall'epitelio preesistente si sviluppano cellule epiteliali semplici, pavimentose, ad un solo strato e che più tardi queste si trasformano in cellule cilindriche che si dispongono in più strati (trachea) e che ulteriormente acquistano i loro organi specifici, cioè le ciglia vibratili.

Rigenerazione del cristallino. — Questo processo di rigenerazione presenta un notevole interesse dal lato della metamorfosi a cui vanno incontro certi elementi cellulari.

Secondo i recenti studi di Colucci, di Wolff e di Erich Müller si rigenerano le fibre che compongono il cristallino del tritone dalle cellule pigmentate dell'orlo irideo, le quali provengono dagli epiteli della cavità oculare,

cioè dalla parete della prima vescicola cerebrale. Questo processo consiste fondamentalmente in questo: che cellule differenziate le quali costituiscono un organo di senso si trasformano in epiteli indifferenti, e questi alla loro volta si differenziano in cellule particolari differenziate in altro modo.

2. — *Tessuto connettivo.*

I processi di rigenerazione e di neoformazione del connettivo, i quali insorgono a riparare perdite di sostanze nell'organismo (*tessuti di granulazione*), sono identici a quelli che si verificano, sotto le più differenti condizioni, nei focolari di infiammazione e che conducono all'iperplasia del connettivo di sostegno nei vari organi, allo incapsulamento e alla cosidetta organizzazione di elementi morti, ecc. Cosicchè noi dovremo adesso tener conto anche delle ricerche che si svolsero sopra questi ultimi soggetti.

La questione principale è la seguente: allorchè si stabiliscono fatti di neoformazione di connettivo, il tessuto neoformato contiene, in un periodo iniziale, cellule di diversa natura e di diversa origine e cioè: leucociti polinucleati di evidente origine sanguigna; cellule mononucleate dotate di spiccate proprietà migratorie, probabilmente provenienti anch'esse dal sangue; elementi provenienti dagli endoteli di capillari neoformati (ed eventualmente dagli endoteli sierosi); cellule connettivali fisse, provenienti dalle cellule connettivali preesistenti; più tardi tutti questi vari elementi cedono il posto alle solite cellule connettivali ed a fasci di fibre connettivali ed elastiche. Orbene le *cellule connettivali fisse*, permanenti, si originano soltanto dalle cellule eguali preesistenti, e tutti gli altri elementi sopra citati hanno soltanto una esistenza transitoria nel tessuto neoformato, ovvero anche essi prendono parte alla costituzione definitiva di esso?

Gli autori che in addietro si occuparono di tale argomento risposero affermativamente alla seconda parte della nostra questione; poi molti altri sperimentatori, tra i quali Grawiz ed Eberth, affermarono che per lo meno per le cellule migranti, si può escludere ogni compartecipazione alla neoformazione del connettivo, mentre Ziegler, come relatore su questo tema al Congresso di Medicina di Berlino, concludeva che la neoformazione del connettivo procede principalmente per opera delle cellule fisse, preesistenti e che, se una compartecipazione delle cellule migranti non è dimostrata, tuttavia non si hanno dati per escluderla definitivamente. Più recentemente Arnold e Ribbert ritornarono all'antico concetto, avendo osservato trasformazioni di leucociti in cellule fusiformi e giganti. Inoltre è stato osservato che leucociti, cellule fisse ed endoteli vasali, si moltiplicano per cariocinesi nei primi periodi della neoformazione e che tali processi cariocinetici sono in tutti tre i casi identici e dànno origine a cellule eguali.

La questione è stata ora posta in termini più netti da Marchand e da Lubarsch, e ci sembra ormai giustificato l'attenersi alle conclusioni di questi autori [1]. Anche per la rigenerazione del connettivo, come per la rigenerazione di altri tessuti, si deve principalmente tener conto dei resultati della embriologia. Ora, come è noto, Laxer trovò che nell'embrione assai presto compaiono cellule, dotate di proprietà migratoria le quali poi, per successivi processi di differenziazione, dànno origine agli elementi del sistema circolatorio da una parte e agli elementi del connettivo dall'altra; i cosidetti *clasmociti* di Ranvier, a cui si deve principalmente la neoformazione del connettivo, sarebbero appunto elementi embrionali (simili del tutto alle *cellule migratorie primitive*), che proverrebbero, in seguito a un processo di sdifferenziazione, sia dai leucociti sanguigni, sia dagli elementi vasali, sia dalle cellule fisse del connettivo; elementi che, avendo una stessa origine, avrebbero conservato tutti in loro la stessa capacità di ritornare in uno stato eguale di cellule meno differenziate. I *clasmociti* poi si trasformerebbero tutti in un reticolato di cellule connettivali ramificate, il protoplasma delle quali subirebbe poi una differenziazione fibrillare, e diverrebbero identiche alle cellule fisse del connettivo adulto.

3. — *Tessuti muscolari.*

a) *Fibre muscolari striate.* — La rigenerazione delle fibre muscolari striate è un argomento che è stato ampiamente trattato già da molti anni: per questo e per le difficoltà che tali ricerche presentano, le opinioni sono state numerosissime, contraddittorie e talmente intricate, che il fare una storia ordinata del modo, con cui esse si svolsero, riescirebbe lungo e difficile. Per questo ci contenteremo di prendere in esame solo le teorie che considerano la rigenerazione muscolare come *specifica*, cioè che ammettono che le fibre muscolari si riproducano sempre da fibre muscolari preesistenti. Queste teorie si possono dividere in due classi:

Teorie delle gemmazioni. — Weismann descrisse per il primo un processo di moltiplicazione nelle fibre muscolari della rana, che consisteva in spaccamenti delle fibre vecchie e le loro porzioni divenivano poi fibre nuove, complete. Koelliker modificò questa teoria, dicendo che le nuove fibre provenivano dalle vecchie per gemmazione e che le gemme neoformate conte-

[1]) Lubarsch a questo proposito afferma che per le ricerche di Marchand e di Saxer la differenza tra le cellule migranti ematogene e istiogene va sempre più riducendosi ad un *minimum* e che la questione se le cellule migranti ematogene compartecipino alla formazione del connettivo perde sempre più di significato. Borst, che riporta questa affermazione di Lubarsch, aggiunge che i leucociti e le cellule connettivali morfologicamente in molti casi non si possono distinguere e che biologicamente essi si comportano in un modo al tutto conforme (locomozione, movimenti ameboidi, fagocitosi); infine contro i tentativi di distinguere fondamentalmente gli uni dalle altre, stanno i risultati delle più recenti ricerche.

nevano fin da bel principio un nucleo e delle fibrille. Recentemente Neumann affermò di nuovo le idee di Koelliker, descrivendo queste gemmazioni che si producevano alla estremità delle fibre tagliate, e una simile opinione esprimono Nauwerk e Barfurth per riguardo alla rigenerazione della coda nelle larve di rana adulta. Ma poi questo stesso autore ammise anche che il processo rigenerativo potesse avvenire anche per la via dei sarcoblasti.

Teorie dei sarcoblasti [1]. — I fautori di questo secondo gruppo di teorie ammettono, come fatto principale, che gli elementi delle fibre muscolari lese vadano a perire, ad eccezione dei nuclei, il quali prenderebbero parte alla costituzione di cellule nuove dette *sarcoblasti*, che poi diverrebbero nuove fibre. Margo per il primo osservò tali cellule e dette loro il nome di sarcoblasti; la loro importanza nella rigererazione fu poi riconosciuta da Weber, da Kraske, da Klebs e da altri autori che, pur descrivendo identicamente questi elementi, dettero loro nomi diversi (cellule muscolari, cellule muscolari giganti, fusi muscolari, ecc.).

A B C

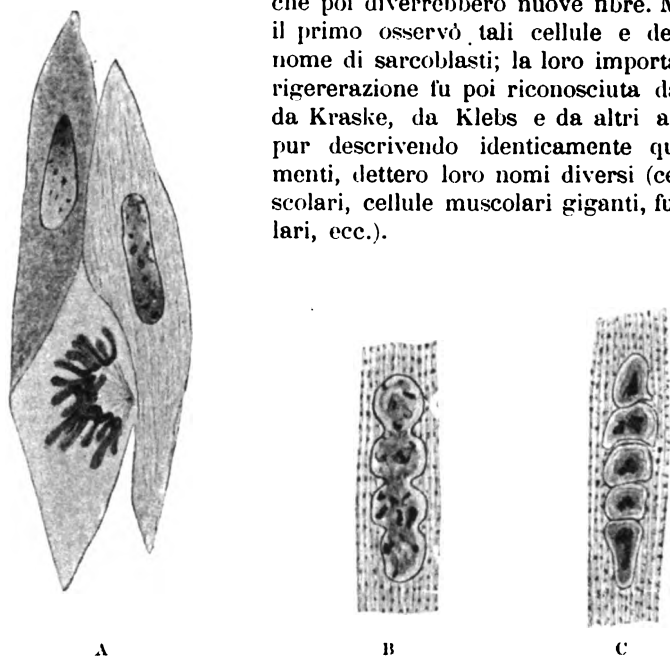



Fig. 85. — Rigenerazione delle *fibre muscolari* striate nella *Salamandra* (secondo Galeotti e Levi). A. tre *sarcoblasti* di cui uno in cariocinesi; B e C, comparsa della doppia striatura nel protoplasma dei sarcoblasti e scissioni multiple dei loro nuclei. Ingr. 950 d.

La formazione di queste cellule si studia assai bene negli anfibi (tritoni, rospi e loro larve), mentre nei mammiferi un tale studio è reso più difficile dalle proliferazioni connettivali, poichè i sarcoblasti vengono confusi con le cellule connettivali stesse. Questa forse è una delle ragioni per cui molti autori ne negarono l'esistenza.

Negli animali inferiori il processo di rigenerazione delle fibre muscolari striate si può così brevemente riassumere. Nelle fibre colpite dalla lesione, che deve esser poi riparata dal processo rigenerativo, le fibrille contrattili subiscono una degenerazione completa e si riducono ad ammassi di una sostanza amorfa, densa, ammassi che da S. Mayer ricevettero il nome di

---

[1]) σάρξ (σαρκός) = carne, muscolo; βλάστη = germoglio.

sarcoliti. Essi restano ancora per qualche tempo dentro il sarcolemma, poi anche questo si distrugge e tutti questi prodotti di degenerazione in un periodo più tardivo si riassorbono. Restano però i nuclei, circondati da un po' di sarcoplasma, il quale non subisce alcun processo degenerativo, ma anzi si accresce e diviene il citoplasma di una cellula ovale o fusiforme, la quale da ora innanzi merita il nome di *sarcoblasta*. I sarcoblasti hanno un aspetto identico a quello delle cellule che, nei primi periodi dello sviluppo embrionale, sono destinate alla formazione delle fibre muscolari: essi si moltiplicano rapidamente, in genere per processi cariocinetici (Tizzoni, Barfurth, Kirby) dando origine a eguali sarcoblasti (v. fig. 85).

Intanto nei sarcoblasti più vecchi cominciano a comparire, per differenziazione del protoplasma, dei fasci di sottili fibrille, che in seguito acquistano una striatura trasversale; poi il nucleo, prima unico, dà origine, per contemporanei strozzamenti multipli, a una serie di nuclei, i quali prima si pongono sull'asse delle fibre neoformate e poi si spostano e prendono posizioni eccentriche. Per ultimo si forma il sarcolemma.

Riassumendo, si ha così lo *schema della rigenerazione* delle fibre muscolari striate: le sostanze che rappresentano la parte più differenziata del protoplasma (fibrille e sarcolemma) si distruggono; i nuclei dànno origine a elementi meno differenziati (sarcoblasti), i quali per un nuovo processo di differenziazione riproducono le fibre muscolari perfette.

b) *Fibre muscolari liscie.* — Iperplasie compensatorie dei tessuti muscolari lisci sono state con grande frequenza osservate, specialmente nei restringimenti del tubo gastroenterico e nell'utero gravido. Più incerti sono i reperti istologici in casi di riparazioni delle tuniche muscolari, per perdite della loro sostanza, poichè in tali casi predomina la formazione di tessuto cicatriziale. Ritschl, Busacchi e altri hanno dimostrato che in questi casi la moltiplicazione delle fibro-cellule muscolari avviene per processi tipici di mitosi.

4. — *Tessuti nervosi.*

a) *Rigenerazione delle fibre nervose periferiche.* — Fra le numerosissime e strane teorie sulla rigenerazione dei nervi, due se ne distinguono, le quali hanno maggiori ragioni di attendibilità. Ambedue traggono il loro fondamento dalle idee sullo sviluppo e sul significato morfologico e fisiologico delle varie parti delle fibre nervose periferiche; sul quale argomento pure due teorie si contendono il campo.

Come è noto, per alcuni la cellula gangliare e la fibra che ne deriva formano un'unità fisiologica ed anatomica (*neurone*): il cilindrasse delle fibre si produrrebbe durante lo sviluppo embrionario per allungamento del prolungamento assiale delle cellule e sarebbe poi più tardi ricoperto da elementi di origine connettivale (guaina di Schwann). Secondo altri invece, l'origine del nervo è discontinua e avverrebbe per opera di catene di cellule (*neuroblasti* [1])) le quali producono per un processo di differenziazione del loro citoplasma, e cilindrasse e guaine; il cilindrasse poi si riunirebbe più tardi alla cellula gangliare.

---

[1]) *νεῦρον* = nervo; *βλάστη* = germoglio.

In conformità della prima teoria sull'origine e sullo sviluppo dei nervi, Vanlair opina che, nei nervi tagliati, la rigenerazione dei cilindrassi nel moncone periferico avviene per opera dei cilindrassi del moncone centrale; essi si accrescono, talvolta si scindono e penetrano nel tessuto cicatriziale, che in un primo periodo ha riunito i due monconi del nervo tagliato. Ziegler, Ranvier e Stroebe sono della stessa opinione quanto all'accrescimento dei

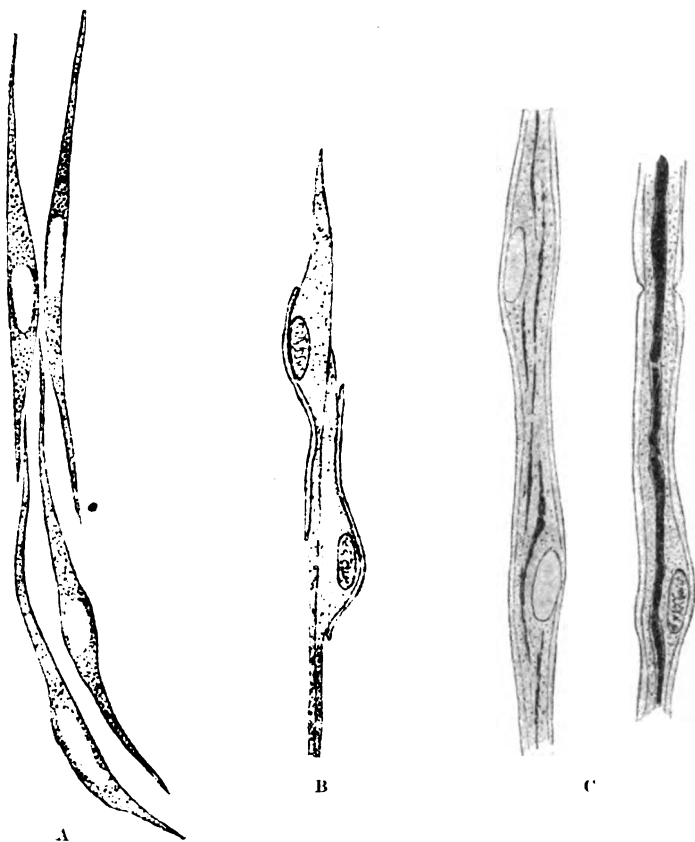



Fig. 86. — Rigenerazione delle fibre nervose nella coda della *Lacerta viridis* (secondo Galeotti e Levi): A, una catena di *neuroblasti*; B, fusione dei neuroblasti e formazione della guaina di Schwann; C, formazione del cilindrasse (da preparati fatti col metodo di Klemensiewics). Ingr. 950 d.

cilindrassi; di più ammettono che, allorchè questi cilindrassi hanno raggiunto il moncone periferico (in cui i cilindrassi tagliati sono caduti in degenerazione), penetrino nelle vecchie guaine di Schwann e seguitino a crescere in esse, riformando così delle fibre complete. Intorno ad altri cilindrassi, insinuati tra fibre e fibre, si forma una nuova guaina per opera di elementi connettivali o di cellule derivanti dalle vecchie guaine in parte degenerate.

La seconda teoria, sull'origine e sulla rigenerazione dei nervi per opera di catene di cellule a tipo embrionale (*neuroblasti*), è specialmente difesa da Benecke, da Tizzoni, e dalla Cattani.

Tizzoni osservò, dopo il taglio trasversale di un nervo, tanto nel moncone periferico quanto nel moncone centrale, una moltiplicazione dei nuclei delle guaine di Schwann, i quali apparivano circondati da una considerevole quantità di protoplasma e formavano così dei cordoni protoplasmatici (fibre protoplasmatiche o embrionali). Da questo protoplasma si sviluppavano poi, come prodotti di una sua propria attività formatrice, all'interno dei segmenti di cilindrasse, che poi ulteriormente si congiungevano tra loro, e all'esterno una nuova guaina di Schwann. Von Büngner, a cui si debbono ricerche più recenti, svolge ancor meglio questi concetti, affermando che i cosidetti nuclei della guaina di Schwann sono nuclei di natura nervosa; che da essi hanno origine i nevroblasti; che allorquando dalle catene di neuroblasti si sono riformate le fibre, i nuclei di essi riprendono il posto e l'apparenza dei cosidetti nuclei della guaina (v. fig. 86).

Seguendo questa seconda teoria, si può stabilire (Galeotti e Levi) una analogia completa tra la rigenerazione delle fibre muscolari e quella delle fibre nervose; analogia che trova la sua ragione d'essere anche nella somigliante costituzione di questi due elementi così altamente differenziati. Nell'un caso come nell'altro, le sostanze che rappresentano il prodotto della differenziazione (cilindrasse e guaine — sostanza contrattile e sarcolemma) degenerano e si perdono in seguito alla lesione prodotta. Restano i nuclei (nuclei della guaina — nuclei muscolari), circondati da un po' di protoplasma, da cui si formano cellule fusiformi, evidentemente sdifferenziate e dotate di caratteri embrionali (neuroblasti — sarcoblasti), le quali si moltiplicano per cariocinesi e quindi riformano per una attività propria dei loro protoplasmi le sostanze funzionanti e gli involucri. Compiutosi, secondo il tipo embrionale, il nuovo processo di differenziazione, il carattere cellulare va in ambedue i casi perduto e i nuclei, rimasti in disparte, acquistano una importanza secondaria nella funzionalità specifica degli elementi neoformati: ma essi di nuovo tornano a predominare con la loro capacità riproduttiva, allorchè di nuovo gli elementi del tessuto siano spinti, da un conveniente stimolo, a fatti di moltiplicazione.

b) *Rigenerazione dei tessuti nervosi centrali.* — La rigenerazione negli organi nervosi centrali è stata oggetto di numerosissime ricerche, le quali hanno però dato resultati assai disparati.

Prima di tutto dobbiamo accennare ad una questione indirettamente collegata ai fenomeni di rigenerazione dei tessuti nervosi: allorchè si sono formati i centri nervosi, nell'accrescimento di essi durante lo svolgersi delle loro capacità funzionali, si ha soltanto un inspessimento delle cellule già esistenti, o queste possono anche aumentare in numero, cioè sono capaci di moltiplicarsi, allorchè esse si trovano già in uno stato di completa differenziazione? La Cattani, e dopo di lei Askoff, Pfitzner, Merk risposero affermativamente a tale questione, mentre altri, fra i quali Eichhorst, vi risposero in senso negativo.

E in concordanza di questa seconda opinione fu negata la possibilità di una moltiplicazione rigeneratrice nei tessuti nervosi adulti lesi per una cagione qualsiasi. Dentan, Kereszkzeghy e Hanns Marinescu non trovarono, dopo lesioni del midollo spinale, alcuna neoformazione di cellule gangliari o di fibre, ma soltanto la costituzione di un tessuto cicatriziale. Secondo Stroebe vi è talvolta un tentativo di rigenerazione, il quale però in generale

non giunge mai a ripristinare il tessuto. Klebs, Ziegler, Tedeschi, affermarono che la riparazione di ferite praticate nei grossi centri avviene il più spesso per opera della *nevroglia*. Similmente Monti e Fieschi nei gangli simpatici, e Tirelli nei gangli intervertebrali non trovarono mai neoformazione di cellule nervose.

Contro questi reperti ve ne ha una serie di altri che tendono a dimostrare il fatto contrario.

Specialmente negli anfibi furono osservati fatti di completa rigenerazione e Müller nei tritoni e Masius e Vanlair osservarono la riproduzione di intieri pezzi di midollo estirpati, e i nuovi pezzi erano costituiti da cellule e da fibre come nei midolli normali.

Negli animali superiori (uccelli, rosicanti) furono descritte proliferazioni di cellule nervose, in seguito a lesioni praticate nel cervello e nel cervelletto da Jolly, da Ceccarelli e da molti altri. Finalmente anche nell'uomo sono stati ammessi fatti di rigenerazione, in seguito a lesioni di varia natura (ascessi, tumori, processi infiammatori) (Meynert, Tigges, Fleischl).

Una questione per noi più importante è quella della probabile sdifferenziazione a cui vanno incontro le cellule nervose, nei processi di rigenerazione, dato che essi avvengano. Su questo argomento sono da ricordarsi le belle ricerche di Caporaso, il quale afferma che la rigenerazione delle cellule nervose del midollo spinale nei tritoni avviene secondo il tipo embrionale, cioè per la moltiplicazione degli epiteli ependimali (che sarebbero cellule nervose rimaste indietro nel processo di differenziazione) e per la formazione di neuroblasti. Analogamente Friedemann ammette che la moltiplicazione delle cellule nervose avviene dopo che queste si sono modificate ed in un certo qual modo *ringiovanite*. Questi resultati stanno in concordanza con quello che più volte abbiamo detto intorno ai processi rigenerativi nei tessuti altamente differenziati.

Inoltre dobbiamo accennare alla presenza di cariocinesi nei tessuti nervosi che abbiano subìto una qualche lesione. La presenza di questi processi cariocinetici fu dimostrata da Mondino e poi da Ziegler, da Coen, da Sanarelli, da Marinescu, da G. Levi, il quale descrive alcune particolarità in questi processi cariocinetici, per i quali essi si distinguono da quelli che avvengono in altri elementi cellulari.

Finalmente dobbiamo accennare alla possibilità della rigenerazione delle fibre nei centri nervosi. Tedeschi osservò dapprima processi di profonda degenerazione di queste fibre in vicinanza dei punti ove era avvenuta la lesione, poi la comparsa, nel tessuto cicatriziale, composto di nevroglia e di connettivo giovane, di fibre mieliniche, di cui il cilindrasse aveva aspetto e colorabilità normali. Egli però non potè decidere se queste fibre provenivano dalle cellule o dalle fibre preesistenti nel punto della lesione o da cellule nervose neoformatesi.

5. — *Organi ghiandolari.*

a) *Fegato.* — Processi di neoformazione nel fegato si possono avere, sia come fatti di iperplasia compensativa nel tessuto rimasto sano, allorchè porzioni di esso siano state distrutte o rese incapaci di funzionare in causa di processi patologici di varia natura (cisti da echinococco, gomme, tumori, cir-

rosi parziale), sia a riparare porzioni dell'organo distrutto (per ematomi, per atrofia gialla acuta (Ströbe, Kretz), per ascessi, per ferite, ecc.). In questi casi il processo rigenerativo non decorre con tanta chiarezza, come allorchè si producono sperimentalmente estirpazioni parziali del parenchima epatico: così fecero Tizzoni, Podwyssotzki, Ponfick, von Meister, i quali videro riprodursi intieri lobi in quest'organo. Ponfick, dopo aver estirpato nei conigli i $^3/_4$ del fegato riotteneva un fegato, quasi normale per peso e volume.

In ogni caso si osservò una vivace proliferazione delle cellule epatiche rimaste integre, mediante processi cariocinetici e amitotici. Le cellule neoformate, non dissimili dalle progenitrici, si disponevano in conglomerati o in tubi (Kretz), che poi diventavano dei lobuli normali. Griffini afferma che il processo di rigenerazione trova una perfetta analogia nello sviluppo embrionario di questo organo; i cordoni epiteliali provengono direttamente dai condotti biliari preesistenti, di cui le cellule sono in proliferazione attiva. Ströbe constatò che gli elementi neoformati avevano la capacità di secernere la bile come le cellule preesistenti. Nello stesso tempo ha luogo una neoformazione di canali biliari e di vasi in una misura sufficiente per il trasporto dei materiali di secrezione e per la nutrizione delle porzioni rigenerate.

b) *Reni*. — Per i reni si può ripetere quello che è stato detto per il fegato; che cioè processi di neoformazione possono avere un carattere compensatorio o possono servire semplicemente a ricostruire porzioni dell'organo distrutto. Allorchè soltanto le cellule epiteliali dei canalicoli sono in maggiore o minor copia distrutte (in genere per processi degenerativi), mentre restano ancora le membrane dei tubuli, questi si rivestono di epiteli rigenerati dalle poche cellule sfuggite alla lesione, e tale proliferazione ha generalmente luogo per cariocinesi (Jatta). Allorchè poi vengono distrutte totalmente porzioni di rene, il processo di rigenerazione è più complicato e diversi reperti si sono avuti in proposito. Mauchle estirpò un rene ad un coniglio e all'altro legò un ramo della arteria renale, in modo da procurare in esso una necrosi ischemica di circa $^1/_3$ della sua sostanza: dopo ciò constatò una notevole ipertrofia della parte rimasta sana, tantochè l'organo riprese più che il volume primitivo; in questo non constatò però neoformazione di glomeruli o di canalicoli; soltanto vide che i primi erano ipertrofizzati e i secondi allungati e allargati, in modo che si poteva in essi constatare una semplice iperplasia numerica. Invece Thorel, nei processi di riparazione di infarti renali, osservò che dalle cellule canalicolari rimaste viventi, prive di membrana propria (poichè la membrana propria dei canalicoli in vicinanza della lesione si necrotizzava in parte) ed entrate in un periodo di attività proliferatrice, si sviluppavano cordoni o tubi cellulari, che poi si ricoprivano di una membrana proveniente dagli elementi interstiziali. Così si producevano nuovi canalicoli.

c) *Tiroide*. — La rigenerazione della tiroide fu pure osservata, sia come conseguenza di lesioni artificialmente praticate, sia come fatto compensativo per degenerazioni di parti di questo organo, dipendenti da speciali processi morbosi (gozzo). Ribbert afferma che la tiroide si rigenera con grande facilità, rinnovandosi gli epiteli a spese degli elementi preesistenti e Ziegler ebbe occasione di osservare fatti di rigenerazione, di indole compensatoria, per distruzioni dovute a un processo di strumite benigna.

Motta-Coco studiò sperimentalmente nei cani la rigenerazione di questa ghiandola, dopo resezioni parziali di essa. Secondo questo autore, negli epiteli rimasti sani in vicinanza della lesione, si svolgono rigogliosamente fatti di moltiplicazione cellulare per cariocinesi e così si costituiscono dei nidi cellulari, e da essi, per modificazioni che sopraggiungono nella distribuzione e nella conformazione degli elementi neoformati, si producono nuove vescicole e con esse nuovi lobuli tiroidei, identici a quelli delle ghiandole adulte e normali.

d) *Ghiandole salivari.* — Sulla rigenerazione di questi organi riferisce Aschoff le ricerche di Fuckel, il quale osservò la neoformazione di intieri lobuli ghiandolari per gemmazioni dei canali preesistenti: egli però non potè dimostrare se i lobuli neoformati fossero capaci di secernere.

e) *Polmoni.* — Le ricerche di Petrone sulla rigenerazione del tessuto polmonare dettero i seguenti resultati: Si formano entro un connettivo giovane dei canali rivestiti di epiteli i quali mostrano caratteri embrionali; questi canali si dividono poi dicotomicamente e terminano talvolta ad ansa; essi hanno l'aspetto dei tubi che si riscontrano nel polmone fetale. Più tardi, nel fondo di essi, si produce una dilatazione ampollare e così si costituiscono i veri alveoli.

f) *Testicoli.* — Riguardo alla rigenerazione dei testicoli riassumeremo, con le stesse parole dell'autore, i resultati delle ricerche di Griffini: « Il parenchima nuovo si forma mediante la proliferazione dell'epitelio dei dutti escretori preesistenti, i quali si prolungano e si ramificano entro il tessuto connettivo embrionale, che fin da principio riempie la soluzione di continuità e, mediante la produzione di cellule analoghe alle germinali primitive, le così dette spermatogonie, in seno all'epitelio delle estremità dilatate a fondo cieco di questi dutti, le quali estremità per proliferazione cellulare si trasformano poco a poco in piccole e giovani ampolle (parte secernente) che in seguito si ingrandiscono e si perfezionano nella loro struttura».

g) *Ovaie.* — La rigenerazione dell'ovaio, dopo estirpazioni di porzioni di esso segue, secondo Pugnat, per una proliferazione per continuità del connettivo e dell'epitelio germinativo, il quale dapprima ha caratteri embrionali, e diviene ben presto capace di produrre ovuli come il tessuto preesistente.

h) *Mucosa intestinale e stomacale.* — In questi tessuti, che subiscono continuamente una perdita, perchè i loro epiteli più superficiali si esauriscono, muoiono e si desquamano, avvengono processi di rigenerazione fisiologica, i quali furono studiati molto intimamente da Bizzozero e dai suoi allievi: « La presenza di numerose mitosi nelle ghiandole di Galeati, nelle ghiandole uterine e nelle fossette gastriche trova la sua spiegazione in ciò, che queste apparenti ghiandole si possono considerare come semplici infundibuli di un epitelio di rivestimento che è in continua desquamazione fisiologica. Ora, la continua rigenerazione non si verifica nel punto in cui si manifesta la maggior attività funzionale dell'epitelio, cioè alla superficie libera, ma sì invece in queste forme ghiandolari ».

« Nell'intestino dei mammiferi le ghiandole tubulari, pur contribuendo alla funzione secretoria, *rappresentano più specialmente il focolaio di rigenerazione dell'epitelio rivestente la superficie libera della mucosa.* Le cellule, prodotte nel tubulo per mitosi, si spostano, strisciando colla loro estremità

inferiore sulla membrana propria della ghiandola, e così gradatamente arrivano fino alla superficie della mucosa » (Bizzozero).

Anche per le cellule mucipare, che essenzialmente si distinguono dagli epiteli di rivestimento, si ha un fatto analogo: anche esse, dopo ripetuti atti secretori, si distruggono e vengono sostituite da altre, per le quali si hanno speciali focolai di produzione, situati anche essi nel fondo cieco delle ghiandole tubulari. Partendo da qui, esse si spostano, risalgono gradatamente la parete del tubulo e raggiungono infine la superficie della mucosa.

Mucosa uterina. — I processi di rigenerazione della mucosa uterina si svolgono generalmente con grande attività, sia allorchè la mucosa stessa si prepara a ricever l'uovo fecondato (Gebhard), sia a riparare le perdite di mucosa postmestruali (Wendeler, Mandl), o puerperali, nel punto ove si distaccò la placenta (Strahl, Kiersnowski, Rathke), o provocate artificialmente mediante atti operatori (raschiamento) o per esperimento. La riparazione avviene così: per proliferazione cariocinetica delle cellule rimaste, la porzione lesa si ricopre di uno strato di cellule appiattite che poi, seguitando a moltiplicarsi, prendono i caratteri di quelle della mucosa normale. Secondo Bossi da queste cellule si riformano anche, per invaginazioni, le ghiandole della mucosa uterina.

B. — Trapiantamento.

Le questioni che si riferiscono al *trapiantamento* od *innesto* di un frammento di un tessuto in un altro, hanno una notevole importanza teorica per lo studio delle proprietà biologiche generali dei tessuti e per la conoscenza delle azioni e delle influenze che certe specie di cellule possono esercitare su altre: inoltre hanno anche un grande interesse pratico in riguardo a certe operazioni chirurgiche, nelle quali è necessario di riparare estese perdite di tessuti. Il problema principale su tale rapporto è il seguente: in quali casi è possibile che un gruppo di cellule, distaccate da un organo, e poste a contatto di un altro, possano quivi seguitare a vivere, a riprodursi, a svolgere le loro proprie, specifiche funzionalità?

Straordinariamente numerose sono le ricerche fatte su questo argomento, ma poichè esse hanno dato sempre resultati assai differenti, una teoria completa sull'innesto dei tessuti animali non può ancora in nessun modo venir formulata. Ed è perciò che qui ci limiteremo a considerare alcune delle principali questioni.

I. — *Innesto di tessuti appartenenti ad animali di specie eguali o differenti.*

Esistono nella letteratura citazioni di casi, in cui riuscirono innesti di tessuti appartenenti ad animali di una specie, sopra animali di specie diversa. Reverdin asserisce che la pelle di rana, trasportata su lesioni cutanee dell'uomo vi attecchisce; Mantegazza cita il caso di uno sprone di gallo tra-

piantato sull'orecchio di un bue: Stellwagg afferma d'aver trapiantato mucose di coniglio sulla congiuntiva dell'uomo. Ma le ricerche di Beresowsky dimostrarono poi che è impossibile trapiantare la pelle di un animale su perdite di cute di un animale di specie differente; quelle di Wolfler contraddissero ai resultati di Stellwagg; quelle infine di molti altri autori condussero alla affermazione, che è in ogni caso impossibile la simbiosi di tessuti appartenenti a specie animali diverse, e che anzi nei tentativi di tali innesti, le cellule trapiantate sono immancabilmente e rapidamente distrutte. Questi fenomeni di antagonismo cellulare hanno invero una grande importanza e dipendono probabilmente dal fatto che i succhi organici di un animale contengono sostanze, che spesso sono molto tossiche per i protoplasmi cellulari di un animale di specie diversa, come si è potuto con facilità constatare a proposito dell'azione emolitica che certi sieri di sangue esercitano su corpuscoli rossi di animali differenti.

Invece gli innesti tra tessuti di animali che differiscono poco fra loro, hanno una certa probabilità di attecchire e questa probabilità è tanto maggiore quanto minori sono le differenze delle specie a cui appartengono gli animali in esperimento: così con facilità attecchisce la pelle del negro sul bianco (Pollack, Johnsen, Smith) e la pelle del bianco sugli individui di razza bruna o nera (Troup, Maxwell). Il massimo delle probabilità di attecchimento si ha poi quando l'innesto si fa tra tessuti eguali appartenenti allo stesso individuo (*autoplastica*).

II. — *Innesti omoplastici ed eteroplastici* [1]).

Per innesto *omoplastico* si intende l'impiantamento di una porzione di un dato tessuto in un tessuto omologo, appartenente ad un altro animale, ma della stessa specie. Nel caso contrario, cioè della diversità dei tessuti, si parla d'innesto *eteroplastico*.

Secondo molti autori, e specialmente secondo i clinici che si occuparono di innesti nell'uomo, soltanto gli innesti omoplastici avrebbero la capacità di attecchire. Tuttavia Ollier e Adamkiewicz affermano che frammenti di osso possono seguitare a vivere, se deposti sotto la pelle di individui della stessa specie, e secondo Bert nei topi riescono anche gli innesti sottocutanei di code o di membri intieri scorticati. Pezzetti di milza attecchiscono benissimo nel peritoneo, e secondo Eiselberg, in porzioni di tiroide trapiantati pure nella cavità peritoneale anche le cellule epiteliali seguitano a vivere, a riprodursi e anche a funzionare, poichè la tiroidectomia ulteriormente praticata negli animali che avevano subito questi innesti, non provocò poi la tetania strumipriva.

[1]) ὁμοιος = uguale; ἕτερος = dissimile; πλάσσω = foggio.

Altre ricerche dettero invece resultati contrari. Barth afferma infatti che, p. es., mai frammenti di osso attecchiscono su altri tessuti e, secondo Volkmann i muscoli e secondo Ströebe i nervi, trapiantati altrove non attecchiscono mai. Recentemente Knauer ed Herlitzka dimostrarono che, mentre nel trapianto omoplastico l'ovaio adulto attecchisce, nell'innesto eteroplastico esso degenera in gran parte od intieramente.

Roux poi ottenne resultati diversi e concluse che l'attecchimento si verifica con molto maggior probabilità, se si tratta di tessuti che provengono dallo stesso foglietto, ma che talvolta esso avviene anche tra epiteli d'origine endotermica ed epiteli d'origine ectodermica.

Raehlmann afferma che tessuti eguali, dello stesso individuo, tanto più facilmente attecchiscono l'un sull'altro, quanto più grande è l'affinità vegetativa delle loro cellule.

Fra gli innesti eteroplastici vanno notati anche quelli fatti con tessuti di origine patologica (pezzetti di carcinomi o di sarcomi) su tessuti normali di differente natura. Alcuni autori (Guyon, Langenbeck, Hanau) ebbero da queste esperienze resultati positivi, ed il pezzetto innestato diventò il punto di origine di un nuovo tumore, altri invece (Klebs, Fischel, Billroth) ebbero da analoghe ricerche resultati al tutto negativi.

III. — *Innesti con tessuti poco differenziati.*

Su questo argomento si ha nelle ricerche eseguite dai vari autori una notevole concordanza, concordanza che, come abbiamo visto, manca nei casi precedenti. Una tale uniformità di resultati permette di formulare senz'altro questo enunciato: quanto minore è la differenziazione raggiunta dalle cellule del tessuto da trapiantarsi, tanto più facile è l'attecchimento.

Ciò è del resto facile a comprendersi, inquantochè le cellule poco differenziate posseggono, in confronto con cellule assai differenziate, una maggior indipendenza, una più grande adattabilità verso nuove condizioni di ambiente, una considerevolissima capacità proliferativa. In conseguenza di ciò si può dire, che capacità di attecchimento negli innesti e capacità rigenerative sono proprietà che si comportano con un certo parallelismo.

Infatti le specie animali più basse, nelle quali i fatti rigenerativi raggiungono la loro più alta espressione, sono le più adatte per esperienze di innesto che diano resultati positivi. Questo infatti fu dimostrato dalle belle ricerche di Trembley e di Wetzel sull'*Hydra Viridis*, da Joest sui lombrichi, da Born e da Barfurth sugli anfibi, animali tutti capaci dei più meravigliosi fenomeni di rigenerazione.

Ancora più interessanti sono i resultati ottenuti con cellule embrionali, trapiantate sopra animali adulti. Queste esperienze furono iniziate in rapporto

alla ipotesi di Cohnheim sulla etiologia dei tumori, secondo la quale appunto i tumori stessi si originerebbero da germi embrionali, rimasti entro i tessuti adulti. Questa ipotesi spinse Zahn, Leopold e più recentemente Fischer a fare innesti con tessuti embrionali, a fine di vedere se da essi si sviluppassero tumori, e così si potè constatare che in tali casi l'innesto, anche eteroplastico, attecchisce assai più facilmente che non nel caso che si usino tessuti adulti. Feré trapiantò pezzetti di embrioni di polli in polli adulti, e vide svilupparsi, nel punto dell'innesto, dei noduli costituiti in parte da un tessuto cartilagineo, in parte da un tessuto embrionario poco ben definito; ed ultimamente A. Birch-Hirschfeld e Garten impiantarono nel fegato di vari animali (capre, conigli, polli) tessuti estratti da embrioni giovanissimi e dissociati molto finamente. Nei fegati degli animali in esperimento si svilupparono allora noduli di tessuto cartilagineo, o di tessuto adenoide o schiettamente epiteliale.

Da queste esperienze risultò così un fatto che merita di esser posto in evidenza per la importanza che ha in riguardo alle teorie generali sulla differenziazione. Le cellule impiantate proseguirono, sebbene si trovassero in un ambiente intieramente diverso dal loro ambiente normale, a differenziarsi, come nell'ontogenesi dei corrispondenti embrioni normali, e « da cellule, aventi un carattere assai poco espresso, si sviluppò in un caso tessuto cartilagineo tipico, in altri casi sorsero tessuti dotati di proprietà epiteliali o adenoidi » (A. Birch-Hirschfeld e Garten, pag. 159). Un tal resultato sta evidentemente in appoggio delle teorie preformiste della differenziazione, poichè dimostra che la differenziazione è in certo modo indipendente dall'ambiente ove le cellule si sviluppano (mentre, come abbiamo visto, Hertwig ammette che i fattori della differenziazione risiedano nelle condizioni dell'ambiente e nelle influenze reciproche tra cellule e cellule) e risulta invece da fattori interni, propri delle cellule stesse, i quali seguitano ad agire ovunque le cellule, che debbono differenziarsi, vengano trasportate.

Appunti bibliografici.

Bizzozero, *Sulla rigenerazione dell'organismo*, Atti dell'XI Congresso medico intern., Roma, 1894.

Weismann, *Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*, Jena, 1892.

Aschoff, *Regeneration und Hypertrophie*, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. Anno V.

Ribbert, *Das pathologische Wachstum der Gewebe bei der Hypertrophie, Regeneration, Entzündung und Geschwülstbildung*, Bonn, 1896.

Kölliker, *Das Karyoplasma und die Vererbung, eine Kritik der Weismann'schen Theorie von der Continuität des Keimplasmas*, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie, V. 44, 1886.

Hertwig, *Zeit- und Streitfragen der Biologie*, I, *Praeformation oder Epigenese?*, Jena, 1894.

Gruber, *Ueber die Einflusslosigkeit des Kernes auf die Bewegung, die Ernährung und das Wachstum einzelliger Thiere*, Biol. Central., 1883, Vol. III.

NUSSBAUM, *Ueber die Theilbarkeit der lebenden Materie*, Arch. f. mikr. Anat., 1886, Vol. 26.

ROUX, *Beiträge zur Entwickelungsmechanik des Embryo*, Virch. Arch., Vol. 114, 1888.

DRIESCH, *Entwickelungsmechanische Studien*, Zeitschr. f. wiss. Zool., Vol. 53, f. I, 1892.

HERTWIG, *Ueber den Werth der ersten Furchungszellen für die Organbildung des Embryo*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 42, p. 662, 1894.

HERLITZKA, *Sullo sviluppo di embrioni completi da blastomeri isolati di uova di Tritone*, Arch. f. Entwickelungsmechanik, Vol. IV, p. 4, 1897.

ARNOLD, *Experimentelle Untersuchungen über die Entwickelung der Blutkapillaren*, Virch. Arch., T. LIII e LIV.

RIBBERT, *Ueber die Beteiligung der Leukocyten an der Neubildung des Bindegewebes*, Centralbl. f. allg. Path., 1890, T. I, p. 667.

MARCHAND, *Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern*, Ziegler's Beiträge, 1889, T. IV.

LUBARSCH, *Neueres zur Entzündungslehre*, Deutsche Med. Woch., 1888, N. 32-35.

WEISMANN, *Ueber das Wachsen der quergestreiften Muskeln nach Beobachtungen am Frosche*, Zeitschr. f. rat. Med., Serie 3, Vol. X.

KOELLIKER, *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*, Leipzig, 1889.

NEUMANN, *Ueber Heilungsprocesse nach Muskelverletzung*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. IV, 1868.

NAUWERCK, *Ueber Muskelregeneration nach Verletzungen*, Jena, 1890.

BARFURTH, *Zur Regeneration der Gewebe*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. XXXVII, Fasc. 3.

MARGO, *Neue Untersuchungen über die Entwickelung, das Wachsthum, die Neubildung und den feineren Bau der Muskelfasern*, Denkschriften der Kaiserl. Akad. der Wissensch., Vol. XX, Wien, 1862.

WEBER, *Ueber die Neubildung quergestreifter Muskelfasern, insbesondere die regenerative Neubildung derselben nach Verletzungen*, Virch. Archiv, Vol. XXXIX.

KRASKE, *Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskeln*, Habilitationsschrift, Halle, 1898.

GALEOTTI e LEVI, *Beitrag zur Kenntniss der Regeneration der quergestreiften Muskelfasern*, Ziegler's Beiträge, Vol. 14, 1893.

RITSCHL, *Ueber Heilung von Wunden des Magens, Darmkanals und Uterus mit besonderer Berüchsichtigung des Verhaltens des glatten Muskulatur*. Virch. Archiv, 1887, T. CIX.

BUSACCHI, *Ueber die Regeneration der glatten Muskeln*, Ziegler's Beitr., 1889, T. IV.

BENECKE, *Ueber die histologischen Vorgänge in durchschnittenen Nerven*, Virchow's Archiv, Vol. LV, p. 496.

TIZZONI, *Sulla patologia del tessuto nervoso*, Arch. per le scienze med., Vol. III.

CATTANI, *Sulla degenerazione e neoformazione delle fibre nervose midollari periferiche*, Arch. per le scienze med., Vol. XI.

VANLAIR, *De la régéneration des nerfs péripheriques par le procédé de la suture tubulaire*, Arch. de Biol., Vol. IX. — *Nouvelles recherches expérimentales sur la régéneration des nerfs*, Arch. de biol., Vol. VI.

BÜNGNER, *Ueber die Degenerations- und Regenerationsvorgänge am Nerven nach Verletzungen*, Ziegler's Beiträge, Vol. X, p. 321.

STROEBE, *Experimentelle Untersuchungen über Degeneration und Regeneration peripherer Nerven nach Verletzungen*, Ziegler's Beiträge, Vol. XIII, p. 160.

TIZZONI, *Studio sperimentale sulla rigenerazione parziale e sulla neoformazione del fegato*, R. Accad. dei Lincei, 1882-83.

DENTAN, *Quelques recherches sur la régeneration fonctionelle et anatomique de la moelle épinière*, Ben, 1873.

KERESZTZSEGHY e HAUNS, *Ueber Degenerations und Regenerationsvorgänge in Rückenmarke des Hundes nach Durchschneidung*, Ziegler's Beitr., Vol. XII, 1892.

MARINESCU, *Sur la régéneration des centres nerveux*, C. R. de la Soc. de Biol., 1894.

KLEBS, *Beiträge zur Geschwulstlehre*, Leipzig, 1877.

ZIEGLER, *Berichte über zwanzig in den Jahren 1882-87 im pathol. Institut zu Tübingen ausgearbeitete Dissertationen*, p. 500.

TEDESCHI, *La gliosi cerebrale negli epilettici*, Arch. sper. di freniatria, 1894.

MONTI e FIESCHI, *Sulla guarigione delle ferite dei gangli del simpatico*, Pavia, 1895.

TIRELLI, *Dei processi riparativi del ganglio intervertebrale*. Arch. di freniatria, 1895, fasc. I.

MÜLLER, *Ueber Regeneration der Wirbelsäule und des Rückenmarkes bei Tritonen und Eidechsen*, Abh. d. nat. Gesell. Frankfurt s. M., 1864-65.

MASIUS e VANLAIR, *Bullet. de l'acad. Roy. de Belgique*, Vol. XXI, 1870.

MEYNERT, *Ein Fall von Sprachstörung*, Wien. med. Jahrbuch., Vol. XII.

FLEISCHT, *Zur Geschwulstlehre*, Wien. Medicin. Jahrb., 1872, p. 207.

JOLLY, *Ueber traumatische Encephalitis*, Wien, 1870.

CECCHERELLI, *Ein Beitrag zur Kenntniss der entzündlichen Veränderungen des Gehirns*, Wien. Med. Jahrb., 1874.

MONDINO, *Giornale d. R. Accad. di Torino*, 1885, N. 1, 3.

SANARELLI, *I processi riparativi nel cervello e nel cervelletto*, Rendic. dell'Accad. dei Lincei, 1896.

CAPORASO, *Sulla rigenerazione del midollo spinale della coda dei tritoni*, Ziegler's Beiträge, Vol. V, 1889.

FRIEDMANN, *Ueber progressive Veränderungen der Ganglienzellen bei Entzündungen*, Arch. f. Psych., Vol. 13, 1883.

TEDESCHI, *Beitrag zum Studium der Regeneration des Gewebes des Centralnervensystems*, Ziegler's Beiträge, Vol. XXI, 1897.

PODWYSSOTZKI, *Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe*, Ziegler's Beiträge, 1886, Vol. I.

MEISTER, *Recreation der Leber beim Menschen*, Virchow's Festschrift, 1891.

PONFICK, *Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber*, Virch. Arch., Vol. 118.

KRETZ, *Ueber Hypertrophie und Regeneration des Lebergewebes*, Wien. klin. Woch., 1894, p. 365.

JATTA, *Sulla rigenerazione degli epiteli renali, ecc.*. Arch. per le scienze mediche, 1897, n. 3.

MANCHLE, *Beitrag zur Kenntniss der kompensatorischen Hypertrophie der Nieren*, Inaug. Diss., Zürich, 1894.

THOREL, *Ueber typische und Pseudoregeneration bei Niereninfarkten*, Virch. Arch., T. CXLVI, p. 2.

MOTTACOCO, *Rigenerazione della ghiandola tiroide*, Monitore zoologico italiano, Anno XI, 1900.

GRIFFINI, *Étude expérimentale sur la régéneration partielle du foie*, Arch. ital. de Biol., Vol. V, 1884.

PETRONE, *Sul processo rigeneratore nel polmone, nel fegato e nei reni*, Morgagni, 1884.

PUGNAT, *Note sur la régéneration expèrimentale de l'ovarie*, C. R. de la Soc. de Biol., 1900.

BIZZOZERO, *Sulle ghiandole tubulari del tubo gastro-enterico*, Atti della R. Acc. delle Scienze di Torino, Vol. 28, 1893.

ROSSI, *Sur la rapidité de la reproduction de la muquese de l'utérus chez la femme après le raclage*, Arch. ital. de Biol., T. XXIV, p. 51.

STELLWAGG, *Wiener allgemeine Med. Zeitung*, 1874, N. 32.

KNAUER, *Ueber Ovarientransplantation*, Wiener klin. Wochenschr., Vol. XII, N. 48.

HERLITZKA, *Ricerche sul trapiantamento*, Milano, Società editrice libraria, 1900.

RAEHLMANN, *Transplantation von Lippenschleimhaut auf die Augenlidränder*, Ziegler's Beiträge, 1899, Vol. 26, fasc. 2.

WETZEL, *Trasplantationsversuche mit Hydra*, Arch. f. mikr. anat., 1895, p. 273.

BORN, *Ueber Verwachsungsversuche mit Amphibienlarven*, Arch. f. Entwickelungsmechanik, Vol. IV.

BARFURTH, *Zur Regeneration der Gewebe*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 37, 1891.

FERÉ, *Note sur la sort des blastodermes de poulet implantès dans les tissues d'animaux de la même espèce*, C. R. de la Soc. de Biol., Vol. X, p. 331.

BIRCH-HIRSCHFELD e GARTEN, *Ueber das Verhalten implantirter embryonaler Zellen im erwachsenen Thierkörper*, Ziegler's Beiträge, vol. 26, fasc. 1, 1899.

CAPITOLO X.

Degenerazioni.

Degenerazioni. — Rigonfiamento torbido; caratteri macroscopici e microscopici degli organi degenerati; reazioni microchimiche; organi nei quali si verifica il rigonfiamento torbido; teorie sul significato e sul meccanismo di formazione dei granuli; cause del rigonfiamento torbido; esiti. — Degenerazione vacuolare. — Degenerazione jalina: reperti microscopici; meccanismo del processo jalino: cause della degenerazione jalina. — Degenerazione mucosa e colloide: proprietà chimiche della mucina e della sostanza colloide; reazioni microchimiche: natura della metamorfosi mucosa. — Degenerazione amiloide: natura e proprietà chimiche della sostanza amiloide; proprietà microchimiche dell'amiloide; caratteri della degenerazione amiloide in vari tessuti; teorie sul meccanismo di formazione dell'amiloide; relazione tra la degenerazione amiloide e la jalina: cause; esiti della degenerazione amiloide. — Metamorfosi cheratinica: Proprietà chimiche della cheratina; meccanismo di formazione della cheratina; processi di cheratinizzazione con carattere patologico. — Pigmentazione: Formazione di pigmenti nei tessuti normali; natura chimica dei pigmenti normali; formazione del pigmento nei tumori melanotici: degenerazione pigmentaria. — Degenerazione grassa: qualità chimiche dei grassi negli organi degenerati; metodi di ricerca del grasso: aspetti macroscopici e microscopici degli organi degenerati; cause della degenerazione grassa; teorie sul meccanismo con cui il processo della degenerazione grassa si compie; esiti della degenerazione grassa. — Alterazioni degenerative del nucleo: rigonfiamento e raggrinzamento del nucleo: vacuolizzazione: degenerazione grassa del nucleo; gemmazioni nucleari; degenerazione pigmentaria; mineralizzazione del nucleo; alterazioni della cromatina; picnosi; cariorexi; scomparsa del nucleo. — Processi degenerativi nelle cellule nervose: alterazioni secondarie a mutilazioni dei prolungamenti cellulari; alterazioni primarie. — Degenerazione delle fibre nervose: alterazioni consecutive a soluzioni di continuità delle fibre; alterazioni delle fibre provocate da agenti tossici circolanti; alterazioni flogistiche delle fibre nervose. — Degenerazione delle fibre muscolari striate (degenerazione cerea).

Dobbiamo cominciare questo capitolo con alcune considerazioni generali sulla morte del protoplasma, poichè è ora necessario di introdurre il concetto di *necrobiosi* [1]), mediante il quale i processi degenerativi possono venire più facilmente interpretati.

Come abbiamo precedentemente accennato, la morte del protoplasma consiste in un turbamento profondo della sua particolare struttura fisico-chimica, di guisa che le capacità funzionali della sostanza vivente, che sono indissolubilmente legate a tale struttura, non hanno più possibilità di esplicarsi.

---

[1]) νεκρός = morto; βίος = vita.

Questo turbamento nella struttura del protoplasma, che può essere determinato da una infinità di cause, può in un primo periodo non essere accompagnato da modificazioni morfologiche e chimiche, rivelabili mediante i mezzi che noi possediamo per lo studio degli elementi cellulari, poichè questi possono, morti, conservare gli stessi aspetti e le stesse reazioni microchimiche che mostravano quando erano in vita. Specialmente ciò avviene allorchè la morte è determinata da una coagulazione rapida delle proteine protoplasmatiche, come per es. succede quando uccidiamo i tessuti animali, volendo conservarne la struttura per studi istologici (fissazione).

In altri casi invece, ed assai più di frequente, il protoplasma morto va ulteriormente incontro ad una serie di trasformazioni fisiche e chimiche, che ne cangiano essenzialmente la costituzione.

Queste considerazioni fanno comprendere subito, come sia naturale distinguere, nello studio delle alterazioni che per la morte dei protoplasmi si inducono nei tessuti, questi due fatti ben diversi tra loro, e una tale distinzione la dobbiamo già a Virchow, il quale introdusse due differenti parole per distinguerli.

Virchow nella sua *Patologia cellulare* indica col nome di *necrosi* quei processi mortali che non inducono considerevoli alterazioni di struttura e di composizione chimica nei tessuti in cui si verificano. Col nome poi di *necrobiosi* comprende quei processi di mortificazione, che sono accompagnati da gravi trasformazioni e specialmente da fluidificazione. Secondo questa definizione di Virchow, alla parola *necrobiosi* si viene a dare un concetto più esteso, il quale esce dai limiti che il valore etimologico della parola determina; poichè, per es., accettando la definizione di Virchow senz'altro, si dovrebbero indicare col nome di processi necrobiotici anche le alterazioni cellulari nei focolai di gangrena putrida, alterazioni in tutto identiche a quelle che si verificano nei cadaveri e che non dipendono in nulla dalle attività vitali dell'organismo. Klebs determinò più esattamente il concetto della necrobiosi, indicando con questa parola processi di lento morire dei protoplasmi che si svolgono contemporaneamente allo insorgere di alterazioni, le quali in parte sono da considerare come manifestazioni vitali.

Allorchè porzioni più o meno grandi di sostanza vivente muoiono in un organismo, mentre all'intorno restano elementi vivi ed attivi, per opera di questi ultimi si inducono nella sostanza morta alterazioni speciali, diverse nei vari casi, ma sempre dipendenti dall'influenza degli elementi vitali circostanti. Cotali alterazioni meritano veramente, in conformità della etimologia della parola, l'appellativo di *necrobiotiche*.

D'altra parte la parola *necrosi* [1]) deve essere riserbata a quei fenomeni di

[1]) νεκρός = morto.

morte e di successive alterazioni degli organismi, le quali non dipendono affatto dall'influenza delle parti rimaste viventi, ma dipendono piuttosto da azioni fisiche o chimiche determinate dall'ambiente.

Più tardi parleremo di processi necrobiotici che avvengono in gruppi di cellule morte e rimaste incluse in tessuti viventi, ora dobbiamo esaminare un altro lato di questa stessa questione.

Come si verifica continuamente il caso che alcune cellule appartenenti ad un organismo muoiano e l'individuo seguiti a vivere o in uno stato perfettamente normale ovvero in condizioni patologiche più o meno gravi, così può darsi che in una cellula muoiano piccole porzioni di protoplasma, pur restando la cellula viva nella sua individualità. Anche senza tornare ad ammettere gradi di individualità più semplici della cellula (plastiduli, bioplasti), si può ritenere giusto questo concetto, giacchè per asserire che si tratta di un *individuo* non è necessario il fatto della indivisibilità.

Asportando o uccidendo con una punta di ago arroventato una parte di uno *Stentor Rosselii* (un infusorio), si è visto che la cellula non muore, ma riforma anzi la parte perduta e così è lecito ammettere che, anche nelle cellule che costituiscono i tessuti degli organismi superiori, possano mortificarsi alcune porzioncine di protoplasma, senza che per questo la intera cellula vada a morire. Queste porzioncine di protoplasma morto costituiscono dei veri e propri focolai endocellulari di mortificazione, che restano circondati da sostanza vivente e che per questo vanno incontro a processi necrobiotici [1]).

Le alterazioni strutturali e chimiche, che si producono nelle cellule per questi processi necrobiotici, sono designate col nome antico di *degenerazioni* o di *metamorfosi*, e di queste ora ci occuperemo.

Il Lukianow giustamente osserva che questa parola *degenerazione* non è al tutto propria. Il verbo *degenerare*, secondo il suo valore etimologico, significa *differire in peggio dai procreatori*, e in biologia ha ricevuto un nuovo significato e vale come retrocedere nello sviluppo in cui un essere vivente si è incamminato, o meglio non arrivare a quel determinato grado di sviluppo che l'individuo, per la specie a cui appartiene, dovrebbe raggiungere. Ora si vede subito che nessuno di questi due concetti ha che vedere con i fatti indicati col nome di degenerazioni. Più appropriata è la parola *metamorfosi,* in quantochè il protoplasma, in preda ai processi regressivi di cui si tratta, muta in realtà forma e costituzione.

Tuttavia, per quanto giustificata, una tale questione non ha che una im-

---

[1]) Questa stessa opinione è stata espressa da Klemm: « Sovente si spegne la vita solo in piccole porzioni dentro la cellula, alcune parti muoiono e subito la sostanza vivente si separa dalla morta ».

portanza assai relativa, e possiamo senza difficoltà conservare questa antica parola *degenerazione*, pur dando ad essa il significato che sopra abbiamo esposto.

Prima di parlare delle varie forme di degenerazioni che sono state studiate negli organismi più elevati, dobbiamo premettere alcune considerazioni generali.

In primo luogo, tenendo conto del fatto che le attività funzionali di una cellula dipendono strettamente dalla quantità di sostanza vivente che compone la cellula stessa, si comprende subito, come una diminuzione in quantità di questa sostanza vivente, una perdita di porzioni di protoplasma, le quali, essendosi metamorfosate non sono più capaci di funzionare, importi un abbassamento delle attività biologiche della cellula colpita e talvolta anche una totale sospensione di tutte queste attività. Così una cellula secernente, che sia stata colpita da un processo di degenerazione, cioè nella quale certe porzioni, anche piccolissime, di protoplasma siano cadute in preda a processi necrobiotici, non produrrà più secreto in quantità normale o anche non ne produrrà più affatto; una fibra muscolare, avendo perduto per degenerazioni alquanto della sua sostanza contrattile, si contrarrà meno intensamente o non potrà più in nessun modo contrarsi.

Per analogia si può anche ammettere che la capacità nutritiva, i fatti metabolici in genere risultino diminuiti nei processi di degenerazione delle cellule, e questo fatto può essere causa di ulteriori modificazioni.

Le conseguenze di questo abbassamento o in certi casi della sospensione della funzionalità nelle cellule di certi organi possono essere assai gravi per l'individuo, a cui le cellule degenerate appartengono. Così, per es., la asistolia è sovente la conseguenza di un processo degenerativo che ha colpito le fibre del miocardio. Simili lesioni funzionali costituiscono *sintomi*, che accompagnano le alterazioni anatomo-patologiche in cui queste degenerazioni consistono. Ma non è nostro compito di occuparci ora di tali questioni.

Consideriamo ora da un punto di vista generale (chè dei momenti etiologici particolari ad ogni singola forma di metamorfosi tratteremo fra poco), quali sono i fattori capaci di indurre nelle cellule fenomeni degenerativi. In conseguenza di quanto abbiamo detto, che cioè tali fenomeni degenerativi consistono essenzialmente nel mortificarsi di alcune limitate porzioni del citoplasma cellulare, potremo affermare che i fattori di cui trattiamo sono in generale tutti quelli che sono capaci di alterare fisicamente o chimicamente la costituzione del protoplasma, ed inoltre tutti quelli, che impediscono il regolare svolgimento dei processi metabolici e nutritivi del protoplasma stesso.

Tra i primi vanno annoverate moltissime sostanze tossiche, sia di origine estranea all'organismo, sia di origine endogena (*autointossicazioni*), le quali,

giungendo alle cellule con la via dei succhi nutritizi, ledono chimicamente il protoplasma. Anche l'innalzarsi della temperatura al di sopra del normale è una frequente causa di degenerazioni.

Riguardo alle lesioni del metabolismo come elementi di metamofosi, esplicheremo ancora il concetto sopra enunciato, ricordando come una anomalia qualsiasi nel ritmico alternarsi delle fasi metaboliche divenga subito causa di profonde alterazioni nella sostanza vivente. Basta che in una molecola protoplasmatica alla fase disintegrativa non succeda subito una reintegrazione, perchè si susseguano e si continuino processi disintegrativi, che riducono il protoplasma vivente ad un insieme di proteine al tutto inattive. Numerose esperienze infatti dimostrano, che molti fenomeni degenerativi ora sono una conseguenza della semplice diminuzione di elementi nutritizi disponibili per le cellule, di una diminuzione insomma di fatti anabolici, ora accompagnano le rapide ed intense disgregazioni delle sostanze proteiche dei tessuti, le quali si manifestano con l'eccedere di prodotti escretivi (esperienze di Bauer nell'avvelenamento del fosforo).

Per ultimo dobbiamo dir qualche cosa sugli esiti in genere di questi processi degenerativi. Allorchè entro una cellula si sono formati quei focolai necrobiotici che secondo noi caratterizzano il processo degenerativo, quale è la sorte della cellula stessa? quali sono le trasformazioni ultime a cui questi elementi mortificati vanno incontro?

Talvolta questi elementi mortificati non hanno tempo di subire gravi modificazioni chimiche: le sostanze di cui si compongono rimangono allo stato di sostanze proteiche e vengono rapidamente riassorbite; nelle cellule si rigenera il protoplasma perduto e si ha una *restitutio ad integrum*. Talvolta invece assai profonde sono le modificazioni chimiche, che in questi elementi si verificano, e le sostanze proteiche suddette si cangiano in altre sostanze di diversa natura e più difficilmente riassorbibili o eliminabili. Se poi le cause che determinarono dapprima lo iniziarsi del fatto degenerativo seguitano a sussistere, allora nuove parti di protoplasma si mortificano e si trasformano, i focolai necrobiotici endocellulari si ingrandiscono e si può giungere fino alla morte e alla completa trasformazione di intiere cellule, di intiere porzioni di tessuti e di organi.

Infine accenniamo ad un'altra questione, quella della classificazione dei vari processi degenerativi. In realtà non ci sembra che una tale classificazione sia veramente necessaria, giacchè i processi degenerativi fino ad ora studiati sono assai pochi. Inoltre manca un criterio razionale per una tale classificazione. Alcuni assumono per tale criterio la natura chimica dei prodotti metamorfici del protoplasma e distinguono le degenerazioni in albuminoidee, e in degenerazioni delle sostanze ternarie.

Anche noi seguiremo questo ordine e, dopo le metamorfosi che apparten-

gono al gruppo delle jaline, descriveremo le pigmentazioni e poi la degenerazione grassa. Faremo quindi speciale menzione delle principali alterazioni nucleari, e, dopo aver così trattato dei processi degenerativi che colpiscono indifferentemente cellule di varia specie, passeremo ad alcune forme speciali di degenerazioni, le quali hanno caratteri propri, appunto perchè si verificano in cellule altamente differenziate, dotate di funzioni specifiche e di strutture particolari.

A. — Rigonfiamento torbido.

Cominciamo col trattare di questa specie di metamorfosi, perchè essa rappresenta uno stadio iniziale di vari processi necrobiotici che si possono verificare in una cellula: il prodotto della degenerazione consiste in questo caso in proteine provenienti direttamente dal protoplasma. Questa speciale alterazione cellulare fu scoperta e descritta da Virchow, il quale le dette il nome, che anche adesso è usato, di *rigonfiamento torbido* o di *metamorfosi granulare albuminosa*.

I. — *Caratteri macroscopici e microscopici degli organi degenerati.*

All'esame microscopico gli organi colpiti da questo processo degenerativo appaiono lievemente aumentati di volume, ricchi di acqua, di aspetto torbido, senza quello splendore umido che è proprio dei tessuti sani. Dalle superfici di taglio fuoriesce un liquido torbido assai abbondante.

All'esame microscopico le singole cellule mostrano alterazioni facilmente riconoscibili.

Uno dei caratteri più evidenti è l'aumento delle dimensioni al disopra della media normale, aumento che dipende da un maggior contenuto di acqua. Il protoplasma è come idropico, sebbene non vi si vedano vacuoli. Anche il nucleo appare spesso rigonfio, con membrana nucleare tesa: vi si vedono talvolta degli spazi chiari, ove il carioplasma sembra come rarefatto; spesso le masse di cromatina sono assai frammentate.

II. — *Reazioni microchimiche.*

Ma il fatto caratteristico è che il protoplasma è tutto cosparso di piccoli granuli che hanno dimensioni e forme differenti: più spesso però sono rotondi (v. fig. 87 e 88). Osservando a fresco le cellule così alterate si vede subito che essi hanno una maggior rifrangenza in confronto del protoplasma normale. Questi granuli posseggono le reazioni microchimiche seguenti: si disciolgono negli alcali diluiti e si rigonfiano se trattati con soluzione di acido acetico all'1 %. In soluzioni più forti di questo acido, si disciolgono in-

vece completamente. Non si disciolgono nell'etere o nel cloroformio, e ciò basta per distinguerli dalle granulazioni di grasso, con cui talvolta hanno somiglianza. Trattando il tessuto con una soluzione di zucchero e acido solforico diluito, questi granuli si colorano in rosso. Su di essi si possono osservare anche le altre reazioni colorate delle proteine. Il jodio li colora in bruno.

Nelle sezioni di pezzi fissati con i soliti metodi, questi granuli non mo-

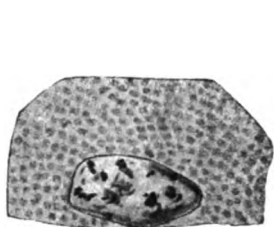



Fig. 87. — Rigonfiamento torbido in un epitelio renale di *Spelerpes* intossicato con fosforo. Ingr. 950 d. (disegno originale).

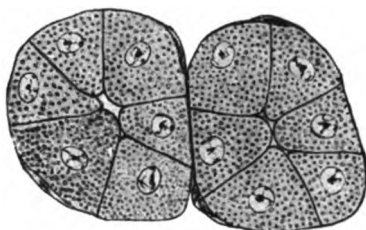



Fig. 88. — Rigonfiamento torbido degli epiteli renali. Sezione di due canalicoli del rene di un coniglio avvelenato con arsenico (disegno orig.). Ingr. 950 d.

strano proprietà di colorazioni specifiche, ma si tingono con i colori acidi come il citoplasma normale. Nei preparati colorati con ematossilina e eosina o con l'emateina di Apáthy essi si rendono particolarmente evidenti.

III. — *Organi nei quali si verifica il rigonfiamento torbido.*

In moltissimi tessuti si può osservare questa metamorfosi, ma specialmente nelle cellule del fegato, dei reni, della mucosa del tubo gastroenterico e nelle fibre muscolari del cuore. Nei reni il rigonfiamento della cellula produce la occlusione completa di molti canalicoli (v. fig. 88). Sembra che anche certi elementi nervosi possano presentare questa alterazione; il Winogradow la ha osservata nelle cellule ganglionari del cuore.

IV. — *Teorie sul significato e sul meccanismo di formazione dei granuli caratteristici di questo processo degenerativo.*

Virchow formulò per il primo una ipotesi intorno a tale questione. Egli parte dalla teoria della eccitabilità del protoplasma e afferma che, come ogni altra funzionalità cellulare, anche la capacità di assumere elementi di nutrizione dipende da stimoli dell'ambiente. Se l'intensità di questi s'innalza sopra la norma, pur non oltrepassando certi limiti, si ha uno speciale accrescimento delle cellule, una ipertrofia fisiologica; ma se questi limiti sono oltrepassati, allora cotali stimoli provocano fatti di nutrizione straordinaria-

mente intensi, per cui aumentano entro le cellule i liquidi nutritizi e si ha il rigonfiamento. Intanto si accresce anche il protoplasma ed i granuli, che pur sempre esistono in esso, divengono assai più numerosi. Così, secondo Virchow, il rigonfiamento torbido sarebbe un processo per sua natura attivo e progressivo. Ma come in tali casi le cellule assumono troppi materiali in poco tempo, questi non possono venir assimilati convenientemente e quindi disturbano la normale composizione del protoplasma. Perciò Virchow definisce il rigonfiamento torbido come una *ipertrofia acuta con tendenza alla degenerazione;* con ciò egli spiega come al rigonfiamento torbido succedano quasi sempre fatti di degenerazione più evidenti.

Questa teoria di Virchow fu assai combattuta e si osservò specialmente che se il rigonfiamento torbido fosse di tal carattere attivo, non si dovrebbe aver fin da principio la *functio laesa,* ma al contrario si verificherebbe subito un aumento delle capacità funzionali delle cellule colpite, come si ha nella ipertrofia fisiologica. Inoltre nulla sta a dimostrare che il protoplasma aumenti e che il suo arricchirsi di acqua dipenda da un attivo assorbimento di liquidi nutritizi e non piuttosto da una passiva infiltrazione.

Tuttavia Recklinghausen si avvicinò all'opinione di Virchow, ammettendo che nelle infiammazioni parenchimali, processi che coincidono con l'apparire del rigonfiamento torbido, si abbia sovente una esagerata produzione di sostanze, dipendente da una esagerata attività secretoria delle cellule colpite. Più recentemente Lukianow, tenendo conto delle teorie, che abbiamo già esposto, sulle produzioni di granuli speciali, quali prodotti dell'attività metabolica (secretoria) delle cellule, ammise che i granuli che si ritrovano nelle cellule in rigonfiamento torbido avessero la stessa origine e fossero della stessa natura dei granuli che normalmente si producono; e che quindi essenzialmente il processo del rigonfiamento torbido consistesse in una certa alterazione dell' attività metabolica delle cellule, specialmente nel senso di un aumento di questa. E così chiaramente si vede come il Lukianow si avvicini alle idee già espresse da Virchow. Ma si può facilmente obbiettare che i granuli delle cellule in rigonfiamento torbido hanno caratteri morfologici, ottici e microchimici assolutamente diversi da quelli dei granuli che rappresentano il prodotto dell'attività metabolica delle cellule normali; ed inoltre se questi granuli fossero eguali a quelli che, per es., si producono in una cellula ghiandolare durante un atto secretorio, si dovrebbe avere, per le cause che possono provocare il rigonfiamento torbido in una ghiandola, un aumento nella produzione del secreto invece che la sospensione di questa funzione, come in realtà si verifica.

Da altra parte molti altri autori hanno riconosciuto e dimostrato la natura prettamente degenerativa di questa alterazione. Ricorderemo che Cohnheim ammette formarsi i granuli per una spontanea precipitazione

o coagulazione delle proteine che allo stato liquido esistono nel protoplasma, ed una analoga opinione è stata sostenuta da Rindfleisch e da Klebs.

Troppo in lungo ci porterebbe l'esame di tutte le ragioni che militano in favore di questa seconda teoria, che cioè il rigonfiamento torbido abbia un carattere assolutamente degenerativo.

I granuli che compaiono nelle cellule così alterate non si distinguono dal protoplasma normale, se non per una maggior compattezza delle sostanze che li costituiscono, mentre i caratteri chimici restano eguali a quelli del protoplasma normale. Per questo e per altri argomenti è ragionevole pensare che nella trasformazione del protoplasma in tali granuli non si abbia che un mutamento nella struttura molecolare del protoplasma. Se si volesse ammettere con Naegeli che nel protoplasma normale sussista una specie di struttura cristallina, *micellare*, si potrebbe dire che le molecole protoplasmatiche perdono, in conseguenza delle influenze patologiche già accennate, le loro disposizioni in micelle per raggrupparsi in ammassi senza tipo, che passano, per così dire, dallo stato cristallino in uno stato amorfo di aggregazione. E poichè, secondo Naegeli, tale stato micellare è la condizione *sine qua non* della vita, così le masse divenute amorfe rimangono anche assolutamente inattive e morte, incluse nel protoplasma restato vivo, ma separate da esso e disposte a subire ulteriori e più profonde alterazioni.

Secondo questa ipotesi, i granuli del rigonfiamento torbido non sarebbero altro che quei focolai necrobiotici endocellulari, di cui la formazione, come più sopra abbiamo detto, rappresenta la parte essenziale del meccanismo delle degenerazioni.

V. — *Cause del rigonfiamento torbido.*

Le cause più frequenti di questa alterazione sono di due sorta: intossicazioni ed aumenti di temperatura. Spesso questi due fattori si combinano insieme, come nel caso di forti febbri, determinate da elementi tossici.

I veleni capaci di produrre il rigonfiamento torbido sono moltissimi e di differente natura. Da un lato abbiamo tutti i prodotti bacterici: vere toxine e nucleoproteidi costituenti il corpo dei bacteri stessi. È per questo che il rigonfiamento torbido è stato osservato nel tifo, nella difterite, nella erisipela, nelle infezioni piemiche e saproemiche, nella scarlattina, nel vajolo, ecc.

Inoltre si osservò negli avvelenamenti acuti per fosforo, per arsenico, per acidi minerali, per ossido di carbonio, per cloroformio, per cantaride, ecc.

Sperimentalmente si può provocare questa forma degenerativa, avvelenando gli animali da esperimento con una delle suddette sostanze; più frequentemente usasi la cantaridina, che dà un quadro veramente tipico.

Riguardo all'influenza degli aumenti di temperatura, Liebermeister credeva che soltanto la febbre fosse capace di provocare il rigonfiamento torbido, e che se questa alterazione si riscontrava nelle malattie sopra citate ciò dipendeva unicamente dalla forte febbre. Ma ulteriori esperienze dimostrarono che i veleni ora ricordati sono causa di questa lesione, anche se non si verifica un considerevole aumento di temperatura.

Altri autori hanno invece espresso una idea opposta, che cioè le forti elevazioni di temperatura non agiscano che indirettamente, provocando processi di autointossicazione, dai quali dipenderebbe il verificarsi del rigonfiamento torbido.

Arndt osservò il rigonfiamento torbido nei reni e nel fegato di individui morti per colpo di calore; altri autori (Obernier, Litten, Kostjurin) provocarono infine mediante un riscaldamento eccessivo il rigonfiamento torbido negli animali.

Wagner trovò il rigonfiamento torbido nei reni e nel cuore di una fanciulla, morta per gravissima bruciatura dopo 6 ore. Questo è anche un esempio della rapidità con cui può stabilirsi un tale fatto degenerativo.

Finalmente ricorderemo che Stalkewitsch osservò il rigonfiamento torbido in animali morti per inanizione, e che Favre provocò questo stesso processo degenerativo in un rene, avendo legato nell'altro la vena emulgente; egli considerò questo fatto come la espressione di una intossicazione per insufficienza di funzionalità renale.

VI. — *Esiti del rigonfiamento torbido.*

Assai frequentemente si ha una *restitutio ad integrum*, come infatti è dimostrato dalla guarigione completa e dal rapido ristabilirsi della funzione renale in individui già malati di una delle sovra ricordate malattie infettive, nelle quali il rigonfiamento torbido è frequentissimo, almeno per riguardo ai reni, come gli esami delle urine, fatti durante la malattia, possono dimostrare. Si può legittimamente pensare che i granuli albuminoidi, formatisi col meccanismo già ricordato, vengano disciolti e riassorbiti per opera del protoplasma che intorno ad essi era rimasto vivente, e che infine le porzioni di protoplasma, perdutesi in questo processo degenerativo, si rigenerino e così la cellula riacquisti la sua integrità morfologica e funzionale.

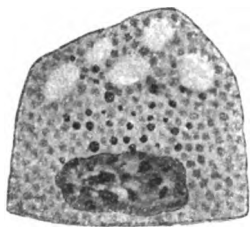



Fig. 89. — Trasformazione dei granuli del rigonfiamento torbido in goccioline di grasso. Cellule renali di *Spelerpes* intossicato con fosforo. Ingr. 950 d. (disegno originale).

Altre volte invece questo riassorbimento non avviene, e i granuli del rigonfiamento torbido si trasformano in goccioline di grasso (v. fig. 89).

Spesso infatti il rigonfiamento torbido non è che una fase iniziale della degenerazione grassosa.

B. — Degenerazione vacuolare.

La formazione di vacuoli pieni di liquido in protoplasmi normalmente omogenei è talvolta un fenomeno prettamente necrotico che corrisponde a processi di colliquazione parziale del protoplasma (Vedi più innanzi il capitolo sulla morte delle cellule). Al contrario in certe cellule ghiandolari la formazione di vacuoli corrisponde, come abbiamo visto, ad un fatto normale, e non è altro che l'espressione di una attività secretoria. Finalmente in altri casi il fenomeno della vacuolizzazione va considerato come un vero processo degenerativo, come una parziale disorganizzazione del protoplasma, unita probabilmente ad una sovrabbondante imbibizione di liquidi (*degenerazione idropica*) senza che la cellula sia per questo morta. I vacuoli, che in questi casi si formano, sono diversi tra loro per numero, per grandezza e per disposizione; talvolta se ne trova uno solo che può riempire tutto il corpo di una cellula, e il nucleo si trova spostato allora da una parte; talvolta se ne hanno moltissimi che dànno alla cellula un aspetto spugnoso. Sulla natura dei liquidi che riempiono questi vacuoli nulla si sa di preciso: probabilmente non contengono elementi albuminoidi in soluzione, giacchè entro i vacuoli di cellule fissate non si vedono mai coaguli.

I processi di vacuolizzazione, descritti ripetutamente negli epiteli e nei leucociti, non presentano morfologicamente nulla d'importante, e basta ciò che ora abbiamo detto da un punto di vista generale. Più importante è questa forma di degenerazione nelle cellule nervose e nelle fibre muscolari. Nelle prime è stata descritta da Nerlich che studiò gli elementi del nucleo dell'ipoglosso in un caso di tetano, da Tohinot e Mauclin, da Cavazzani e da Popoff in cellule di centri nervosi in seguito a malattie infettive, da Kazowsky nei gangli del cuore in casi di intossicazione con acidi minerali, da Hodge in cellule gangliari sottoposte a forti stimolazioni elettriche.

Nelle fibre muscolari fu ritrovata assai spesso la degenerazione vacuolare: recentemente Volkmann [1]) così descrisse questo processo nei muscoli di individui morti per tifo addominale: « In fibre che mostrano ancor bene conservate le loro striature trasversali o anche in fibre che le hanno perdute e che mostrano solo le fibrille longitudinali, si vedono spazi fusiformi

[1]) Nei lavori di questo autore si trova una estesa bibliografia sull'argomento.

od ovali, pieni di un liquido chiaro, i quali, stando isolati o in serie o in gruppi, spostano le fibrille e talvolta confluendo costituiscono nelle fibre un sistema di tubi e di lacune ».

C. — Degenerazione jalina [1]).

Questa forma degenerativa fu descritta per la prima volta da Recklinghausen il quale col nome di sostanza jalina indicò diversi composti di natura albuminoide, non ben determinati chimicamente, ma dotati delle seguenti proprietà caratteristiche:

1.° Uno speciale aspetto vitreo e un forte potere rifrangente;

2.° Una notevole resistenza verso i comuni solventi (acqua, alcool, acidi o alcali diluiti);

3.° Una spiccata affinità per i colori acidi di anilina.

Data la indeterminatezza di questi criteri di distinzione, era naturale che col nome di degenerazione jalina Recklinghausen indicasse un vario numero di processi patologici (formazione di mucina, di sostanza colloide, degenerazione amiloide, ecc.), differenti tra loro per natura, per meccanismo, per costituzione chimica delle sostanze neoformatesi. Di questi processi i più divergenti tra loro sono da una parte quelli che consistono nel riempimento con sostanza colloide degli alveoli tiroidei e della ipofisi e dall'altra la formazione dei trombi jalini e delle trabecole jaline negli essudati pseudomembranosi delle mucose.

Klebs volle meglio specificare i concetti di Recklinghausen, distinguendo fra le produzioni jaline quelle che avevano una origine secretoria, e queste chiamò *colloidi*, da quelle che avevano una origine parablastica, per le quali conservò l'aggettivo *jaline*.

Ernst, fondandosi sopra il metodo di colorazione differenziale di van Gieson, divise le cosidette sostanze jaline in *epiteliali* e *congiuntivali*, ma questa distinzione fu considerata come arbitraria (Pick, Lubarsch).

Lubarsch così divide le sostanze jaline:

1.° Sostanze jaline di origine intracellulare, prodottesi per degenerazioni o per secrezioni, e queste possono essere epiteliali o congiuntivali;

2.° Sostanze jaline di origine estracellulare, e queste possono essere ematogene o congiuntivali.

Ma a noi sembra che sia impossibile riunire in una sola categoria fatti patologici i quali, sebbene conducano alla formazione di sostanze che possono avere qualche analogia tra loro, tuttavia sono essenzialmente diversi. Ed è per ciò che abbiamo trattato della ipersecrezione di mucine e di sostanze

---

[1]) ὕαλος = vitreo.

colloidi nel capitolo delle secrezioni; tratteremo in seguito distintamente delle degenerazioni mucosa e amiloide, e, nel capitolo delle necrosi, prenderemo in considerazione quei fatti che conducono alla formazione di sostanze coagulate.

Serberemo perciò la designazione di degenerazioni jaline per quei processi non di secrezione, ma di vera metamorfosi dei protoplasmi (o di sostanze intercellulari nei tessuti connettivali) che conducono alla formazione di sostanze le quali godono delle proprietà descritte da v. Recklinghausen, ma che si distinguono chimicamente, e in ispecie per le reazioni microchimiche, dalle mucine (composti oramai abbastanza bene determinati) e si differenziano pure dalla amiloide per la mancanza della reazione del jodio e di quelle con i colori di anilina. Questa ultima distinzione è la meno netta di tutte, e in contrapposizione a molti argomenti che permettono di sostenerla, ve ne sono altri che tenderebbero a dimostrare, esser la degenerazione amiloide niente altro che uno stadio più avanzato di degenerazione jalina. Ma più tardi avremo occasione di riprendere una tale questione.

I. — *Reperti microscopici.*

Passiamo ora a descrivere alcuni dei reperti microscopici, che si riferiscono a questo processo degenerativo.

Nei reni dei brigtici assai di frequente si può riscontrare la degenerazione jalina, la quale in generale comincia dai vasi e si estende al connettivo. Tali furono i resultati delle osservazioni di Lubrimoff, di Gull e di Sutton. Contemporaneamente, o dopo alcun tempo, anche le cellule dei canalicoli subiscono tale metamorfosi la quale appare dapprima circoscritta ad alcuni punti del citoplasma, poi aumenta fino ad interessarlo tutto; allora la cellula è morta e si distacca dalla sua membrana di sostegno, e come anche le cellule circonvicine subiscono in genere lo stesso processo, il rivestimento epiteliale di un tratto di canalicolo si ritrova distaccato dalla membrana e i citoplasmi, fusi insieme, formano un cilindretto di sostanza omogenea, vitrea, che appunto prende il nome di *cilindro jalino*. Tali cilindri si riscontrano frequentemente nell'orina degli individui, in cui i reni sono in preda a tali processi degenerativi. Nei cilindri jalini, mentre sono contenuti nei canalicoli, si possono spesso ancora scorgere i nuclei, situati alla periferia del cilindro, anche essi in genere assai alterati.

Assai frequentemente la degenerazione jalina colpisce la milza (Stilling, Fürbinger) e le ghiandole linfatiche (Wieger). Anche qui il processo comincia nelle piccole arterie, delle quali prima degenerano la intima e la media, e spesso ha per resultato la obliterazione del vaso che si trasforma in un cilindretto di sostanza jalina. Dall'avventizia dei vasi la metamorfosi si diffonde alle

trabecole connettivali, e allora si può vedere il parenchima della milza o delle ghiandole attraversato da grossi cordoni di sostanza jalina.

Wieger ha studiato poi come questo processo degenerativo avviene nelle cellule linfatiche stesse ed ha asserito che esso comincia con la degenerazione e la scomparsa del nucleo.

Nel cervello, limitata ai vasi, fu pur osservata la degenerazione jalina (Neelsen) e così anche nei polmoni, nel cuore (Ziegler), e specialmente nell'occhio (Rudnew, Kolinski).

Tumori di cui gli elementi subiscono degenerazioni jaline furono osservati da Billroth, da Merkel, da Friedreich, da Förster, da Köster e da altri, e furon chiamati con vari nomi: *cilindromi, sarcomi tubulari, cancri mucosi.* In questi il prodotto della degenerazione spesso accompagna i cordoni epiteliali come una specie di capsula omogenea, talchè si ha un sistema di tubi omogenei, splendenti, anastomizzantisi fra loro, nei lumi dei quali stanno gli epiteli proliferati.

II. — *Meccanismo del processo jalino.*

Riguardo al meccanismo con cui questo processo di metamorfosi si compie, citeremo dapprima l'opinione di Recklinghausen, che la sostanza jalina sia un elemento costituente del protoplasma vivo, il quale, in determinate condizioni, esca dalla cellula stessa e vada ad infiltrare il connettivo. Ziegler crede che, nei vasi, si tratti di una infiltrazione: infatti in vasi degenerati si ha l'impressione, egli dice, come se le pareti vasali fossero state imbevute di un liquido che poi si fosse solidificato.

Insieme a Ziegler molti altri autori ammettono che, nei reperti di metamorfosi jalina dei vasi del connettivo, si tratti sempre di un processo di infiltrazione.

Tuttavia osservazioni più minute, fatte sugli epiteli, hanno fatto chiaramente vedere che sovente piccole goccie di sostanza jalina sorgono nel citoplasma cellulare, proprio per un processo di trasformazione del protoplasma stesso; quindi bisogna ammettere che, almeno in questi casi, la sostanza jalina resulti costituita semplicemente dalle proteine del protoplasma.

Recklinghausen stesso ha potuto osservare la metamorfosi jalina in cellule migratrici, separate dall'organismo, per le quali dunque si poteva escludere il fatto della infiltrazione, e trattate con soluzioni concentrate di cloruro sodico o di urea. Secondo Reklinghausen in tali cellule si vedono allora comparire delle escrescenze, che poi si distaccano dal corpo cellulare e divengono goccie jaline, delle quali ulteriormente alcune si fondono insieme. Tenendo delle rane in soluzioni di sale al 3 o al 4 %, si vedono comparire nel sangue delle goccie di sostanza jalina le quali hanno sicuramente origine da leucociti degenerati.

A questo proposito ricorderemo inoltre i lavori di Lubarsch, di Hansemann e di Thorel, i quali si occuparono della origine delle masse jaline che in certi casi si ritrovano nella mucosa stomacale. Questi autori, sebbene dissentano per certe particolarità del processo, pure concordemente affermano che queste masse non sono altro che sostanze cellulari degenerate. Anche Pianese, che trovò simili formazioni in un cancro dello stomaco, e De Grazia, che le osservò nel midollo di un individuo sofferente di *paralysis agitans*, non esitano ad ammettere che la sostanza jalina si produca per una metamorfosi dei protoplasmi cellulari. Della stessa opinione è Volkmann per riguardo alle goccie jaline, che si vedono sovente entro le cellule di endoteliomi e di sarcomi.

III. — *Cause della degenerazione jalina.*

Le cause della degenerazione jalina vanno ricercate in profonde alterazioni del ricambio materiale, quali si hanno nelle varie forme di cachessia: quindi le degenerazioni jaline sono un reperto frequente nei cadaveri di individui che soffrirono di tisi, di suppurazioni croniche, di sifilide, di cancri, di nefrite, ecc. Anche le intossicazioni, specialmente croniche, hanno una gran parte in questo processo, come è stato dimostrato da acconcie ricerche sperimentali: fra queste ricorderemo quelle di Levi, che osservò la degenerazione jalina nei reni di cani (anse di Henle, tuboli contorti, glomeruli) ai quali erano state somministrate per un lungo periodo di tempo forti dosi di Na Cl, e quelle di Kolinski, che riguardano conigli avvelenati cronicamente con la naftalina.

D. — Degenerazione mucosa e colloide.

Abbiamo già visto che considerevoli quantità di mucina e di sostanza colloide si possono produrre in casi di attività ipersecretoria di certi organi; allora si ha anche spesso, in seguito ai ripetuti ed intensi atti secretori, la perdita di molte cellule e la formazione di ammassi considerevoli di queste sostanze; tali alterazioni dicemmo che spesso si riscontrano nella tiroide, nell'ipofisi, nella prostata, nelle capsule surrenali.

Ma oltre a ciò in molti casi la mucina e la sostanza colloide non sono prodotte da cellule epiteliali mediante un meccanismo di secrezione, ma si formano invece per una metamorfosi di protoplasmi o di sostanze albuminoidi interstiziali.

Si ha allora il cosidetto *tessuto mucoso*, che per la prima volta da Virchow fu sottoposto ad una esatta investigazione. Egli trovò che nelle maglie di un tessuto alveolare si trovano ammassi di muco, i quali nell'acido acetico si trasformano in elementi radiati, ramificati, contenenti nuclei.

Inoltre egli osservò che questo tessuto conteneva cellule granulose, provviste di una specie di membrana, resistente all'azione dell'acqua, dell'acido acetico, ecc. Questo tessuto in conseguenza del muco che contiene ha proprietà macroscopiche particolari: è molle e viscido, chiaro, in alcuni punti trasparente, come vitreo. Secondo Virchow in questo tessuto la sostanza mucosa proviene da una attività particolare delle cellule. Normalmente tessuto mucoso fu ritrovato nel cordone ombellicale, nella cosidetta gelatina di Warton, nel vitreo dell'occhio e anche in certe parti dell'embrione, ove, sempre secondo Virchow, esso rappresenta uno stadio iniziale del connettivo semplice.

I. — *Proprietà chimiche delle mucine e della sostanza colloide.*

Le mucine sono sostanze assai diffuse nel regno animale poichè in tutti gli organismi se ne trovano quantità più o meno grandi. Si è prima di tutto ammesso che, derivando da metamorfosi di diversi proteidi, avessero anche costituzioni differenti tra loro.

La loro natura chimica fu con difficoltà stabilita, perchè si confusero insieme le mucine con certe *nucleoalbumine* e con i *mucoidi,* sostanze tutti analoghe per l'aspetto e per certe altre proprietà, ma assai diverse chimicamente.

Il Landwehr cominciò a mettere un po' d'ordine in questa questione e se avvicinò alla determinazione della natura chimica delle mucine, ammettendo che esse fossero delle globuline associate a certi idrati di carbonio (acroglicogeni e gomme animali). Ora sappiamo che le *mucine vere* sono dei glicoproteidi, cioè dei proteidi in cui il gruppo prostetico è formato da un idrocarburo riducente. Infatti, dissociando una mucina mediante trattamento con un acido diluito, si ha poi una sostanza che riduce i sali di rame.

Il gruppo proteico contiene in generale anche zolfo, e la formula empirica della mucina (dei tendini) sarebbe secondo Loebisch:

$$C^{160}\ H^{256}\ N^{32}\ S\ O^{80}.$$

Nella seguente tabella riportiamo le analisi centesimali di alcune mucine:

Organi da cui fu estratta la mucina	C	H	N	O	S	Autori
Tendini	48,30	6,44	11,75	32,70	0,81	Loebisch
Cisti umana	52,17	7,01	12,64	28,18	—	Scherer
Cordone ombellicale . . .	51,51	6,69	13,90	26,86	1,04	Hammarsten
Ghiandola sottomascellare .	48,84	6,80	12,30	31,20	0,84	Hammarsten

Come risulta da questa tabella, le varie mucine differiscono abbastanza fra loro nella composizione centesimale, differiscono poi dalle proteine per un maggior contenuto di O in confronto a N, C e S.

Le mucine sono insolubili nell'acqua, nell'alcool, nell'etere. Sono solubili invece negli alcali diluiti (che esse neutralizzano) e allora non coagulano col calore. Da queste soluzioni sono precipitate dagli acidi o per saturazione con sali neutri. Dànno tutte le reazioni colorate degli albuminoidi.

Riguardo alla natura chimica della *sostanza colloide* si hanno più incertezze che per la mucina. Secondo Eichwald e Scherer si tratta di una mescolanza di mucina e di albumina; secondo Hammarsten, che ha proposto il nome di *pseudo-mucina*, questa sostanza è più prossima alla proteina che non la mucina. In ogni modo le proprietà, per lo meno di alcune, delle sostanze dette sostanze colloidi sono eguali a quelle delle mucine, cosicchè, come dice Lukianow, non esiste limite tra queste ultime e le sostanze colloidi medesime.

II. — *Reazioni microchimiche.*

Le mucine appaiono al microscopio quali sostanze omogenee ed assai refrangenti. Si rigonfiano per trattamento con alcali e si intorbidano con l'acido acetico. L'acido osmico le tinge in bruno (Ranvier). Assai importanti sono le colorazioni metacromatiche che si hanno con l'uso di diverse sostanze coloranti. Fra queste le principali sono quelle date dalle sostanze coloranti del gruppo delle tionine (bleu d'ametista, bleu di toluidina), per le quali le mucine assumono un colore violetto cupo, e quella data dalla safranina che tinge le mucine in giallo scuro (Bizzozero). Inoltre le mucine sono sostanze dotate di proprietà basofile assai spiccate.

Per le reazioni microchimiche la sostanza colloide differisce dalle mucine, in quantochè difficilmente si hanno le proprietà metacromatiche caratteristiche per queste ultime; con la safranina però si ha anche in questi casi una colorazione speciale.

III. — *Natura delle metamorfosi mucose.*

Dopo le descrizioni di Virchow ricerche più recenti (Kickheffel) hanno precisato la costituzione del tessuto mucoso, che si ritrova nel cordone ombellicale, e si è visto che la parte fondamentale di esso è costituita da cellule ora fusiformi, ora stellate, provviste di uno o più nuclei, di apparenza granulosa, e ricche di sottili prolungamenti che, con un decorso più o meno lungo, si anastomizzano tra loro. La mucina, che rappresenta una sostanza intercellulare, è prodotta dalla trasformazione del protoplasma di queste cellule stesse.

Secondo Kickheffel tutti i tessuti connettivi possono subire la trasformazione mucosa, anzi questa rappresenterebbe un fatto assai frequente pel connettivo e in ispecie pel connettivo lasso, il quale conterrebbe sempre mucina. Questa si rigonfierebbe soltanto in certi casi allorchè del siero sanguigno infiltrasse abbondantemente il tessuto; in altre parole il connettivo mucoso non sarebbe altro che un connettivo lasso edematoso (Korber).

Talvolta il connettivo che ha subito la trasformazione mucosa si accresce

straordinariamente; si hanno allora escrescenze di tessuto mucoso, che in certi casi son considerate come veri e propri tumori (mixomi [1])).

Anche l'intima delle grosse arterie e specialmente dell'aorta, il periostio, il midollo delle ossa, i tessuti callosi che si formano nelle fratture delle ossa possono subire la metamorfosi mucosa.

Haeckel e Luschka hanno ritrovato la mucina come un prodotto di degenerazione delle idatidi che talvolta si formano nel plesso corioideo, e il primo di questi autori afferma che tale sostanza si forma a spese di elementi connettivali, mentre il secondo è di opinione che sono le cellule epiteliali dei plessi stessi quelle che vanno incontro alla metamorfosi.

Più importanti sono i casi in cui cellule di certi tumori (polipi, carcinomi) subiscono la metamorfosi mucosa. Allora si possono seguire al microscopio le fasi di questa degenerazione: dapprima si trasforma il corpo cellulare poi il nucleo e finalmente al posto delle cellule restano certe figure stellate e ramificate, che sono costituite di pura mucina.

Infine è da notarsi che anche gli elementi nervosi (centrale e periferico) e le fibre muscolari, tanto striate che liscie, possono subire la metamorfosi mucosa.

Per la metamorfosi colloide si possono ripetere presso a poco le stesse cose. Talvolta la sostanza colloide infiltra il connettivo di organi o di tessuti, talvolta invece resta racchiusa entro cavità cistiche in uno stato semiliquido. Ciò si verifica specialmente nell'ovaio, ove si sviluppano talvolta cisti enormi che hanno fornito grandi quantità di sostanza colloide la quale fu usufruita per le analisi chimiche da Scherer e da Eichwald.

Glockner studiò la formazione della sostanza colloide nelle cellule di certi endoteliomi: egli vide che il processo cominciava nel citoplasma con la comparsa di goccioline splendenti, le quali mostravano le reazioni microchimiche della sostanza colloide; più tardi esse confluivano in una goccia unica, che riempiva tutto il corpo cellulare e ricacciava il nucleo alla periferia, in modo che le cellule acquistavano una configurazione ad anello.

E. — Degenerazione amiloide.

Col nome di degenerazione amiloide si indica una speciale metamorfosi dei costituenti istologici per cui questi si riducono ad una sostanza ben caratterizzata la quale ha ricevuto il nome di sostanza *amiloide*. Gli organi colpiti da metamorfosi amiloide acquistano tali caratteri che un tale processo degenerativo si rende evidente anche macroscopicamente. Quindi questa lesione anatomo-patologica non poteva sfuggire anche ad osservatori che non

---

1) μιξα = muco.

possedessero i mezzi di indagine minuta che noi ora sappiamo mettere in opera.

Scorrendo la letteratura si vede infatti che fino dal XVII secolo un anatomico, Bonetus, aveva descritto una *lignificazione* della milza e i caratteri, che egli descriveva in riguardo a questa lesione, sono identici a quelli che ora noi riscontriamo nelle milze amiloidi.

C. F. Ludwig nel 1776 descrive con queste parole un fegato, a cui ora si darebbe certamente il nome di fegato amiloide: *hepar volumine maiore ponderosum, subcinereum.*

A Rokitansky dobbiamo una esatta descrizione di diversi organi colpiti da questo processo degenerativo, e tale descrizione è così chiara e completa che anche oggi poco vi è da aggiungere o da modificare. Ed è perciò che crediamo opportuno di riferire le parole di questo autore a proposito degli organi che presentavano un aspetto *lardaceo*, chè questo al tempo di Rokitansky era l'epiteto che si dava agli organi in degenerazione amiloide.

« I caratteri anatomici del fegato consistono principalmente in un considerevole aumento di volume e di peso. Il rivestimento peritoneale è liscio, teso, con colore grigio, grigio bianchiccio, o grigio rossastro con punti bruni e gialli. Superficie di taglio liscia, quasi omogenea, splendente, simile al lardo. Il coltello non si copre, nel taglio, di grasso.

In alcuni casi questa sostanza speciale è disposta in nodi di aspetto lardaceo non ben limitati.... La milza è friabile e ruvida, le superfici di taglio hanno uno splendore particolare e lo strato più superficiale una certa trasparenza.... Nei reni si vedono dei punti e delle linee finissime, costituite da una massa finamente granulosa, gialliccia: quindi la superficie esterna di questi organi, come pure le superfici di taglio, assumono un aspetto marmorizzato ».

I. — *Natura e proprietà chimiche della sostanza amiloide.*

Numerose ricerche, fatte specialmente da Schmidt e da Virchow con lo scopo di ritrovare anche nel regno animale sostanze che si avvicinassero all'amido e alle cellulose vegetali, dimostrarono la esistenza di corpi speciali che davano una reazione particolare con il jodio e che furono chiamati *corpora amilacea.* Tali furono visti da Schmidt nel mantello delle Ascidie e da Virchow nel cervello: « Questi corpuscoli, Virchow dice, si trovano, per quanto mi risulta, solo nelle sostanze dell'*Ependimo ventriculorum* e nei suoi prolungamenti, nella sostanza grigia del midollo, nei nervi di senso specialmente nell'olfattorio, nell'acustico, nell'ottico e nella retina ».

Più tardi Virchow asserì che la sostanza, che si trova negli organi lardacei sopra descritti, è identica a quella che costituisce questi corpuscoli amilacei, specialmente perchè dà la stessa reazione con l'iodio. Tuttavia nè Virchow nè altri riuscirono ad ottenere idrocarburi riducenti dalla so-

stanza amiloide mediante un trattamento con ptialiana o con acido solforico. Nello stesso tempo Meckel combatteva le idee di Virchow, sostenendo che la sostanza amiloide non ha nulla in comune nè con l'amido, nè con le cellulose. Infatti ulteriormente le ricerche chimiche di Kekulé e di Schmidt confermarono questa opinione.

Kekulé dall'analisi di sufficienti quantità di sostanza amiloide ricavò le seguenti cifre centesimali:

$$C = 53{,}58 \qquad H = 7{,}00 \qquad N = 15{,}04.$$

Questa analisi servì a dimostrare la presenza dell'azoto nella sostanza amiloide, fece vedere anche che la composizione centesimale di questa non differisce di molto dalla composizione dell'albumina, quale risulta dalle analisi concordi di Dumas, di Cahours e di Lieberkühn.

Schmidt, analizzando dei plessi coroidei ricchi in corpuscoli amiloidi e una milza in degenerazione, trovò l'azoto in quantità centesimali assai vicine a quelle degli albuminoidi normali.

Kühne e Rudneff ripeterono queste analisi su sostanza amiloide purificata e seccata a 120° e constatarono che essa contiene 0,79 % fra calcio e magnesio, 15,53 % di N e 1,3 % di S. Inoltre una irrefutabile prova della natura albuminoide della amiloide fu data da Modrezejewski, il quale ottenne, come prodotti di scissione di questa sostanza, degli amidoacidi (leucina e tirosina).

Più recentemente Morachowitz, affermò che la sostanza amiloide contiene una notevole quantità di P e attribuì questo fatto alla presenza di una nucleina. Invece Krawkow vi trovò soltanto traccie di fosforo. Le analisi accurate di questo autore dettero per resultato valori un poco differenti da quelli di Kekulé. Egli trovò:

$$C = 48{,}86 - 50{,}38\% \quad H = 6{,}65 - 7{,}02\% \quad N = 13{,}79 - 14{,}07\% \quad S = 2{,}65 - 2{,}89\%,$$

e, per certe reazioni speciali, fu condotto ad ammettere che la sostanza amiloide sia una combinazione di acido solfocondroitinico con una proteina.

Da tutto ciò risulta ormai in modo sicuro che la sostanza amiloide è un corpo albuminoide e che nulla ha che vedere con l'amido e con le cellulose vegetali: un tale nome quindi non avrebbe più ragione di esistere se non fosse consacrato dall'abitudine di molti anni e dall'uso di moltissimi autori.

La sostanza amiloide si presenta sotto la forma di ammassi o di zolle irregolarmente rotondeggianti di colore biancastro, cereo, e abbastanza refrangenti; è insolubile nell'acqua, nell'alcool, nell'etere, negli acidi e negli alcali diluiti. Negli acidi o negli alcali concentrati si scioglie, dando luogo a sintonine o ad alcalialbumine. Nelle soluzioni così ottenute si ha la reazione xantoproteica, quella di Millon e quella di Adamkiewicz. È ancora incerto se si sciolga nel succo gastrico, però le esperienzè di Kostjurin tendono ad affermarlo; secondo Gautier invece la digestione con succo gastrico potrebbe servire quale metodo per isolare l'amiloide da tutte le altre sostanze albuminoidi, con cui negli organi è mescolata.

II. — *Proprietà microchimiche dell'amiloide.*

Maggior importanza che le ricerche chimiche hanno le ricerche microscopiche, fondate su speciali reazioni microchimiche. Virchow e Meckel scoprirono contemporaneamente, ma indipendentemente l'uno dall'altro, la reazione della sostanza amiloide con il jodio e la capacità che essa ha di tingersi metacromaticamente con certe sostanze coloranti.

Con il liquido di Lugoll le parti amiloidi si colorano in bruno mogano, colore che passa al violetto scuro mediante il trattamento con acido solforico (Kyeber). La reazione si può ottenere anche tenendo le sezioni per qualche tempo in una soluzione di joduro di potassio, lavandole poi rapidamente e passandole in acqua di cloro. Allora le parti degenerate si colorano in bruno e spiccano assai bene sul resto del tessuto che rimane quasi incoloro (Galeotti).

Nel 1875 Heschl, Jürgens e Cornil scoprirono le reazioni metacromatiche dalla amiloide. Heschl usò il violetto di ametista, Jürgens il violetto di jodio e Cornil la metilanilina. Con queste sostanze coloranti la amiloide acquista un colorito rosso rubino, la sostanza normale resta bleu.

Analogamente, e con analoghi resultati, sono stati adoperati il violetto di metile e il verde di metile (Curshmann). Weigert usò poi il violetto di genziana. Anche la safranina dà una bella colorazione metacromatica, tingendo le parti degenerate in rosso arancio. Finalmente un metodo assai usato e che dà una buona e sottile differenziazione delle parti degenerate dal tessuto normale è quello di Birsch-Hirschfeld, che consiste in una doppia colorazione con bruno di Bismarck e con violetto di genziana.

III. — *Caratteri della degenerazione amiloide nei vari tessuti.*

Vasi. — Nelle vene questo processo degenerativo fu osservato per la prima volta da Friedreich; nelle arterie da Virchow, da Billroth e da Tigges, i quali dicono che di preferenza degenera la muscolare. Secondo Cornil invece è l'intima che più frequentemente subisce per prima la degenerazione. Nella tunica muscolare la sostanza amiloide compare, secondo Wichmann, tra le fibre; queste vanno incontro a un semplice processo di atrofia. Proseguendo il processo, tutta quanta la parete arteriosa degenera e il vaso si riduce ad un tubicino di sostanza omogenea; poi il lume del vaso sparisce e questo diviene un cilindretto di sostanza amorfa che ha i caratteri della amiloide.

Connettivo. — Nel connettivo la sostanza amiloide è disposta in zolle e filamenti (Leber). Spesso queste sono circondate e come rivestite di cellule connettivali normali. Kyeber ammette che sia la sostanza del connettivo citogeno quella che subisce la metamorfosi amiloide. Secondo altri le zolle e i filamenti di amiloide sono il resultato della coagulazione di uno speciale essudato interstiziale.

Milza e ghiandole linfatiche. — Secondo Cornil nella milza si hanno due forme di degenerazione amiloide. Talvolta il processo colpisce solo i corpuscoli di Malpighi, che allora risaltano anche a occhio nudo come granuletti splendenti; talvolta la degenerazione è diffusa. Principalmente sono colpite le trabecole connettivali che si trasformano in cordoni di sostanza ami-

loide; ma poi anche le cellule linfatiche cominciano a subire questa metamorfosi ed intieri gruppi di cellule degenerano totalmente.

Reni. — In generale il processo comincia nei vasi afferenti, poi si diffonde al glomerulo, poi ai vasi retti della sostanza midollare. Secondo alcuni (Weigert, Eberth, Litten) le cellule epiteliali dei canalicoli non degenerano mai; secondo altri (Kyeber, Jürgens) ciò avviene sovente e può anche accadere che tutto il rivestimento epiteliale di un tratto di canalicolo si trasformi in un cilindro amiloide. Infatti da questi autori e da Cohnheim sono stati trovati nell'orina dei cilindri che davano la reazione dell'amiloide (v. fig. 90). Recentemente Schuster ha confermato questi reperti, avendo potuto osservare estese regioni di degenerazione amiloide nella sostanza cor-

Fig. 90. — *Rene umano* in degenerazione *amiloide* trattato con il liquido di Lugol. Le porzioni di tessuto degenerato sono colorate in bruno: *a*) anse vascolari di un glomerulo degenerate; *b*) degenerazione incipiente del rivestimento epiteliale dei canalicoli; *c*) depositi interstiziali di sostanza amiloide; *d*) degenerazione della tunica media di un'arteria (disegno originale) (ingr. 350 d.).

ticale dei reni, degenerazione che interessava gli epiteli dei canalicoli, mentre i glomeruli e le piccole arterie erano al tutto liberi.

Tubo digerente. — Negli epiteli intestinali, nelle ghiandole del Lieberkühn, nelle fibrocellule muscolari dello stomaco furono trovati vari stadi di degenerazione amiloide (Samuel, Löschner, Neumann). Talvolta la degenerazione è assai limitata, talvolta diffusa a larghi tratti di tessuto ed allora facilmente riconoscibile all'osservazione macroscopica.

Fegato. — Il processo degenerativo comincia nelle arterie epatiche e nei capillari e poi si diffonde alle cellule epatiche che si trasformano in piccoli blocchi vitrei ad angoli smussi e di forma speciale (Cornil). Molti autori affermano che soltanto gli elementi connettivali e vasali subiscono la degenerazione, mentre gli elementi epatici non subirebbero alcuna metamorfosi o soltanto una semplice atrofia per compressione. Böttcher e Kyeber sostengono però che avvenga la degenerazione delle cellule epatiche stesse.

Muscoli striati. — Secondo Kyeber, che per il primo descrisse questo processo degenerativo nei muscoli, la metamorfosi amiloide interessa soltanto una porzione delle fibre muscolari, che in parte conservano la loro struttura doppiamente striata, in parte si trasformano in una sostanza omogenea.

Zwingmann e Wichmann sostengono invece che solo il connettivo intorno alle fibre subisca la degenerazione amiloide.

La degenerazione amiloide non fu mai riscontrata nè nel sistema nervoso centrale nè nei gangli.

IV. — *Teorie sul meccanismo di formazione dell'amiloide.*

Il meccanismo di formazione della sostanza amiloide è ancora molto discusso. Dopochè cominciarono ad usarsi i metodi di ricerca microscopica che abbiamo sopra ricordato, si pose la questione se la sostanza amiloide si formasse nei luoghi ove essa si trova, per una vera metamorfosi degli elementi protoplasmatici ivi esistenti, ovvero se fosse preformata nel sangue e venisse trasportata e depositata negli interstizi dei tessuti o anche dentro le cellule parenchimali stesse (Rindfleisch) per opera dei succhi nutritizi. Partigiani della prima opinione furono Cornil, Böttcher, Kyeber, Leber, Lukianow, Cohnheim ed altri, della seconda Ziegler, Birch-Hirschfeld, Klebs, ecc. Recklinghausen segue una teoria che potremmo chiamare intermedia; egli dice che la sostanza amiloide risulta dalla combinazione di due elementi: uno che si forma entro le cellule stesse, l'altro che esiste nel sangue e che viene portato entro le cellule e a contatto del primo per un processo di infiltrazione.

Vediamo ora quali sono gli argomenti che militano in favore dell'una e dell'altra teoria.

1.° Se il processo amiloide fosse dovuto ad una infiltrazione, e questa sostanza fosse trasportata dal sangue, si sarebbe ritrovata nel sangue stesso: inoltre nei vasi, che sono gli organi in più immediato contatto col sangue, la infiltrazione dovrebbe cominciare dall'intima, mentre il più spesso comincia nella media.

2.° Böttcher ha veduto avvenire la degenerazione delle cellule epatiche, essendo ancora intatti i vasi.

3.° Kyeber, Leber ed altri hanno potuto osservare l'inizio del processo degenerativo in cellule parenchimali, ed hanno visto comparire la sostanza amiloide sotto forma di piccole sfere entro il citoplasma cellulare; queste sfere poi aumentavano a spese del citoplasma, finchè tutta la cellula rimaneva metamorfosata. Secondo altri ricercatori, che hanno studiato questo processo di metamorfosi nelle cellule grassose dell'epiploon, la degenerazione comincia dai nuclei di queste cellule, i quali divengono più grandi, più brillanti ed omogenei. Poi il processo degenerativo si diffonde al citoplasma.

Inoltre su questo proposito ricorderemo anche le osservazioni di Hildebrant, che nelle cellule rotonde o giganti di certi sarcomi vide verificarsi la metamorfosi amiloide del citoplasma: questo autore dice che quivi si formano dapprima dei vacuoli e poi delle sfere omogenee (amiloidi), che ulteriormente fuoriescono dalle cellule e vanno ad infiltrare il connettivo. Ana-

loghi resultati ottennero altri autori che riprodussero sperimentalmente la degenerazione amiloide negli animali, ma di questi avremo occasione di parlare tra poco. Finalmente ricorderemo Lubarsch, che, sebbene partigiano della teoria della infiltrazione, afferma di aver veduto, in due casi di degenerazione amiloide generalizzata, piccole zolle amiloidi entro certi leucociti.

4.º Le esperienze sugli animali hanno permesso di studiare gli stati iniziali di questo processo di metamorfosi e hanno confermato l'opinione che la sostanza amiloide sia un prodotto di degenerazione del protoplasma cellulare. Krawkow trovò goccie amiloidi in certe cellule giganti della milza. Maximow afferma che la sostanza amiloide è prodotta dalle cellule parenchimali. Ma più decisamente si esprime in questo senso Mihailowitsch, il quale produsse in vari animali degenerazione amiloide mediante colture di piocianeo. Egli dice che le cellule epatiche divengono prima granulose, perdono il nucleo, e poi comincia il processo di metamorfosi del protoplasma, il quale procede dalla periferia della cellula verso il centro di essa.

5.º Il fatto che questo processo degenerativo si presenta talvolta perfettamente localizzato e ciò avviene specialmente in tessuti neoformati come in certi tumori e in produzioni cicatriziali.

Argomenti in favore dell'altra teoria (della infiltrazione) sarebbero: la diffusione di questo processo, che sovente si ritrova in organi di diversa natura; la preferenza con cui è colpito il sistema vascolare e i tessuti connettivali, che per la loro costituzione sono più facilmente infiltrabili; il fatto che molti autori, non ostante accuratissimi esami, non hanno riscontrato degenerazioni negli elementi parenchimali degli organi colpiti.

Non volendo diffonderci più sulla presente questione, concluderemo dicendo che a noi sembra che anche in questo caso si tratti di un vero processo degenerativo, di un processo trasformativo di elementi protoplasmatici cellulari morti sotto l'influenza di certi momenti etiologici che tra poco passeremo a considerare.

V. — *Relazione tra la degenerazione amiloide e la jalina.*

Già conosciamo l'opinione di Recklinghausen su tal rapporto e sappiamo che questo autore ammette, che queste due metamorfosi rappresentino due stadi di uno stesso processo degenerativo, di cui il jalino sarebbe l'iniziale.

Il fatto che sostanza amiloide e jalina si trovano assai spesso una accanto all'altra, come conseguenza di uno stesso processo morboso, ha servito di conferma (Raehlmann, Vossius, Krüdener, Rumschewitsch) alla opinione di Recklinghausen. Inoltre si è ricordato il fatto, che le reazioni proprie della amiloide e della jalina non sono tanto fisse, e che in molti casi queste reazioni non si presentano in modo così netto che si possa decidere per l'una o per l'altra. Si tratterebbe in questi casi di stati chimici inter-

medi (Lubarsch). Però, secondo Lubarsch, non sempre la sostanza jalina si trasformerebbe in amiloide, nè la formazione dell'amiloide sarebbe necessariamente preceduta da uno stato jalino, poichè si è osservato che in molti casi le zolle jaline restano sempre tali, e in altri casi si è potuto decidere che la sostanza amiloide si era prodotta direttamente [1]).

VI. — *Cause.*

La degenerazione amiloide in maggiore o minor grado diffusa si presenta come conseguenza di malattie che sono accompagnate da gravi disturbi del ricambio generale, di quelle malattie che inducono nell'organismo uno stato di cachessia. A questa categoria appartengono la tubercolosi ghiandolare, viscerale e ossea, la sifilide, le suppurazioni croniche delle ossa, la dissenteria cronica, le forme croniche della malaria, i tumori maligni, le nefriti croniche, l'alcolismo cronico, la leucemia. In tutti questi casi la nutrizione dei tessuti si compie male e irregolarmente; inoltre circolano nell'organismo sostanze tossiche di diversa natura: ecco due elementi sufficienti a causare la morte del protoplasma e le sue ulteriori trasformazioni.

Come abbiamo già accennato, questo processo degenerativo colpisce talvolta in un modo circoscritto le cellule di certi tessuti neoformati: si tratta allora probabilmente di irregolarità nei processi di nutrizione limitati a queste cellule.

Finalmente dobbiamo dire qualche cosa sulla produzione sperimentale della degenerazione amiloide negli animali. Birch-Hirschfeld per il primo ottenne la degenerazione amiloide dei reni e della milza d'un coniglio, mediante ripetute iniezioni del pus proveniente da un malato di carie dell'osso. Cornil usò con egual resultato colture di bacillo piocianeo. Più recentemente Krawkow produsse in conigli e polli la degenerazione amiloide mediante iniezioni ripetute di colture di vari microrganismi, ma specialmente di stafilococco piogeno aureo.

Davidsohn ottenne pure la degenerazione amiloide nei conigli, nei topi e nei galli e Czerny nei cani, mentre non si riuscì a riprodurre questo processo degenerativo nelle cavie e nei gatti.

Nonostante queste concordanti affermazioni, alcuni autori (Petrone e Ziegler) dubitano che in questi casi sperimentati si tratti di vera degenerazione amiloide, perchè le parti degenerate sono meno consistenti di quelle degli organi spontaneamente degenerati nell'uomo, nè dànno le reazioni del jodio e delle sostanze coloranti artificiali con la chiarezza e così completamente come avviene per i tessuti amiloidi umani.

[1]) Recentemente Tschemolossoff e Rogmann hanno ricercato se le sostanze jaline rappresentassero *sempre* uno stadio iniziale della degenerazione amiloide, ma hanno poi concluso negativamente.

VII. — *Esiti della degenerazione amiloide.*

Riguardo alla possibilità di una *restitutio ad integrum* degli organi colpiti di degenerazione amiloide, ricorderemo dapprima le esperienze di Litten intorno alla riassorbibilità di questa sostanza. Egli, avendo introdotto piccoli cubi di organi amiloidi nella cavità peritoneale di conigli, constatò che la sostanza amiloide perdeva ivi dapprima le sue proprietà microchimiche, in parte veniva inglobata da cellule connettivali, e finalmente si discioglieva ed era riassorbita. Fondandosi su queste esperienze, Litten crede che i processi amiloidi iniziali possano guarire anche nell'uomo. Virchow si oppose a questa conclusione, emettendo una opinione del tutto contraria sulla possibilità di una *restitutio ad integrum*. Invece Klebs si schierò dalla parte di Litten ed affermò che tale possibilità non dovevasi negare, almeno da coloro che ammettono una origine cellulare della amiloide. Raehlmann dimostrò direttamente la riassorbibilità dell'amiloide in un caso di un tumore amiloide della congiuntiva, il quale scomparve completamente dopo una adatta operazione chirurgica.

Naturalmente è assai difficile constatare nell'uomo una guarigione di processi amiloidi, poichè in genere i momenti etiologici che li determinarono son così gravi e permanenti, che assai di rado avviene che l'ammalato si liberi completamente da essi. Cosicchè l'esito più frequente di un processo degenerativo di questa natura è la sua continua propagazione e diffusione per gli organi colpiti, finchè la funzionalità di essi venga a mancare e si abbia la morte dell'individuo.

F. — METAMORFOSI CHERATINICA [1]).

La trasformazione del protoplasma in *cheratina* è un fatto che abbondantemente si verifica anche nelle condizioni normali degli organismi superiori. La esistenza dei tessuti cornei è appunto legata a tale processo di metamorfosi. I peli, i capelli, le penne, le unghie, gli zoccoli, le corna, il becco degli uccelli sono in massima parte costituiti da cheratina.

I. — *Proprietà chimiche delle cheratine.*

Prima di passare allo studio del meccanismo con cui queste sostanze si formano, tanto nei casi fisiologici quanto in alcune produzioni di natura morbosa, vediamo le proprietà chimiche delle *cheratine*.

Queste sostanze hanno un aspetto particolare, definito comunemente dall'aggettivo *corneo*; sono in generale dure e resistenti, non si lasciano at-

[1]) κέρας = corno.

taccare facilmente dai comuni reagenti, poichè sono quasi insolubili negli alcali e negli acidi diluiti. Si possono però disciogliere nell'acqua a temperature vicine a 200° e, raffreddandosi non gelatinizzano. Da queste soluzioni vengono precipitate per acidificazione. Le ricerche sulla loro composizione centesimale hanno dato resultati abbastanza concordanti, come si può vedere dalla annessa tabella. Tuttavia le differenze tra queste percentuali, che sono specialmente rilevanti per lo zolfo, mostrano che non si deve assegnare alle cheratine dei vari organi una eguale costituzione chimica.

Cheratina di	C	H	N	O	S	Autori
Capelli umani	50,65	6,36	17,14	20,85	5,00	Laer
Peli di vacca.	50,5	6,9	16,8	—	5,4	Mulder
Penne	51,8	7,1	17,6	—	—	Scherer
Unghie	51,09	6,8	16,9	—	—	Scherer
»	51,0	6,94	17,5	21,85	2,8	Mulder
Pelle della pianta del piede	51,0	6,8	17,2	—	0,74	Scherer
Corno di bufalo	50,86	6,94	—	—	3,3	Horbaczewski

Secondo Schäffer le cifre C = 50 %, H = 7 %, N = 17 %, O = 22 %, S = 4 % possono essere prese come media. La esistenza di azoto in notevole quantità e di zolfo, ha fatto fin da principio supporre che le cheratine fossero albuminoidi, e Morochowitz le considerò come derivanti dalle proteine per un processo di disidratazione. Questa ipotesi fu confermata dal fatto che, bollendo la cheratina con acido solforico, si ottengono, come prodotti ultimi di disgregazione, gli stessi amidoacidi (più NH^3 e H^2S, Horbaczewski), che risultano dalle decomposizioni dei proteidi. Le cheratine dànno le reazioni xantoproteica e di Millon, sebbene non in modo tipico; resistono alla azione del succo gastrico e pancreatico. Esistono poi delle cheratine speciali, più vicine alle proteine, e che debbono essere considerate come stadi di passaggio tra queste ultime e le vere cheratine. Tale è l'*albumoide* trovato da Moerner in certe cartilagini e l'*eleidina* di Ranvier.

II. — *Meccanismo di formazione della cheratina.*

La capacità di produrre sostanze cornee è, in condizioni fisiologiche, quasi esclusivamente posseduta dai tessuti epiteliali di rivestimento.

Facendo una sezione della pelle umana si possono vedere in corrispondenza degli strati di Malpighi globetti di una sostanza fortemente rifrangente, insolubile nei comuni reagenti, capace di assumere intensamente certe sostanze coloranti. Questa sostanza fu chiamata da Waldayer *cheratoialina* e rappresenta uno stadio iniziale della vera e propria cheratina, di cui sono costituiti gli strati più esterni dell'epidermide.

Osservazioni più delicate hanno fatto vedere che la produzione di queste sostanze avviene proprio entro le cellule, per un processo di metamorfosi del protoplasma. Si vedono comparire dapprima intorno al nucleo piccolissime goccioline splendenti, jaline, che poi ingrandendo invadono tutto il citoplasma. Non si conosce ancora quale sia la parte che il nucleo prende in questo processo. Secondo Mertsching è il nucleo stesso che si trasforma in cheratoialina.

Secondo altri (Zabludowski) il nucleo resta al tutto passivo e va incontro anche esso a fatti regressivi, che si compiono durante la metamorfosi del citoplasma. Esso appare più piccolo, più scuro, raggrinzato, talvolta appiattito e finisce poi con lo sparire del tutto.

III. — *Processi di cheratinizzazione con carattere patologico.*

Possiamo considerare come patologica una produzione di cheratina in due casi: o allorchè tale metamorfosi avviene in tessuti che anche normalmente producono cheratine, ma si verifica con una intensità assai superiore alla norma, ovvero allorchè questo processo si presenta in tessuti o in organi che normalmente non posseggono cheratina.

Nella prima categoria rientrano le produzioni di callosità, di polipi cornei per parte dell'epidermide. Vi è una malattia, l'*ittiosi* [1]) della pelle, in cui questa produzione sovrabbondante di cheratina raggiunge la sua massima diffusione; allora la superficie del corpo si ricopre di piccole protuberanze cornee che possono somigliare a squame.

Il processo della cheratinizzazione si osserva con una certa frequenza negli epiteli di alcune mucose, sottoposte a continuati e deboli stimoli irritativi. E ciò è facilmente spiegabile, tenendo conto di come geneticamente sono vicini gli epiteli delle mucose a quelli epidermoidali. Tali fatti furono osservati nella mucosa nasale, colpita da ozena (Volkmann e Schuchardt), nella mucosa uterina (Zeller), nella mucosa della parte anteriore dell'uretra (Posner) e della vagina, nei processi tubercolari della trachea, nella cosidetta *psoriasis* [2]) o *ichthyosis linguae*, nella *pachydermia* [3]) *laryngis* (Habermann).

In tutti questi casi il processo della trasformazione cheratinica si svolge in modo eguale a quello che abbiamo descritto per le cellule normali. Anche qui si hanno dapprima piccole goccioline di una sostanza jalina, colorabili con il metodo di Graam (Ernst), le quali a poco a poco invadono tutto il citoplasma: il nucleo subisce anche esso fatti regressivi e sparisce.

Diversi tumori, appartenenti alla categoria dei tumori epiteliali, subiscono

---

[1]) ἰχθύς = pesce.

[2]) ψώρα = **scabbia.**

[3]) παχύς = spesso; δέρμα = pelle.

la degenerazione cheratinica, e un tal fatto appare più strano, allorchè questi tumori si svolgono in organi interni, dimodochè avvenga di trovare produzioni cornee nell'interno di un organismo, come, per esempio, nell'ovaio [1]).

G. — Pigmentazione.

La presenza di sostanze colorate, di differente natura, chiamate col nome generico di *pigmenti*, è un fatto comunissimo, sia in tessuti normali, sia in tessuti che si trovino in condizioni patologiche, sia in tessuti che siano per loro stessi di patologica origine. Sul meccanismo con cui questi pigmenti si ritrovano entro le cellule, si hanno tra gli istologi opinioni differentissime, tantochè si può dire che le questioni intorno alla pigmentazione sono le più intricate e complesse della istologia normale e patologica. Nella trattazione di questo argomento considereremo separatamente quei casi, in cui il pigmento ha una origine endocellulare, da quelli in cui le sostanze coloranti si formano al di fuori delle cellule e vi penetrano poi per un processo di infiltrazione (vedi il capitolo XI). Questa prima distinzione così ragionevole e giusta, perchè appunto serve a separare fatti di differentissima natura, è in realtà praticamente assai difficile, perchè molte volte mancano i criteri per affermare se in un dato caso si tratti di infiltrazione o di formazione endocellulare di pigmento.

Trattando adesso delle pigmentazioni, nelle quali il pigmento ha una origine endocellulare, dovremo prima esporre alcune teorie intorno alla presenza del pigmento nei tessuti normali, poi parleremo della pigmentazione di alcune cellule di origine patologica, per le quali è ancora indeciso se si tratti di processi secretivi di pigmento o di degenerazione, ed infine prenderemo in esame alcuni fatti di vera degenerazione pigmentaria.

I. — *Formazione di pigmenti nei tessuti normali.*

Köllicher già alcun tempo addietro si era occupato della origine dei pigmenti, ed aveva espresso l'opinione che questi fossero elaborati da cellule, dotate di proprietà migratorie, le quali, trasportandosi in vari punti del corpo, producessero le varie pigmentazioni. Ehrmann affermò che il pigmento delle cellule epidermoidali ha sempre una origine ematogena, e che si forma per la distruzione dei corpuscoli rossi, emigrati dai vasi ed inglobati da cellule connettivali: allora la emoglobina viene elaborata dal pro-

[1]) Cfr. a questo proposito quanto si è detto in riguardo ai teratomi ed alle cisti dermoidi a pag. 303.

toplasma di queste cellule e ridotta in pigmenti, i quali sono poi trasportati da leucociti mobili fino nella epidermide. Secondo questo autore anche il pigmento delle uova di certi anfibi ha un'origine ematica: proviene dal sangue della madre ed è introdotto nell'uovo mentre questo si trova ancora nell'ovaio.

D'altra parte molti autori (Toldt, Schultz e Kodis) ammettono che il pigmento si formi nelle cellule pigmentate medesime. Flemming in alcune ricerche sulla rigenerazione delle ghiandole linfatiche potè osservare molti leucociti ricchi di granuli di pigmento e ammise che quest'ultimo fosse da considerarsi come un prodotto del ricambio di queste cellule. Martsching ed Ellenberger e Baum credono che i granuli di pigmento derivino dai nuclei delle cellule pigmentifere, ed il primo di questi autori ammette, che essi granuli si producano per processi disgregativi del carioplasma, mentre Ellenberger e Baum opinano che questi si formino in modo analogo ai granuli di secrezione di altre cellule, per opera di speciali plasmosomi.

Altre ricerche, fatte specialmente sulle uova degli anfibi, hanno mostrato che i granuli di pigmento si producono ove vi è una intensa distruzione di deutoplasma e che quindi i pigmenti stessi si devono in gran parte considerare come i residui della digestione intracellulare del deutoplasma immagazzinato nelle cellule embrionali.

Fra queste varie ipotesi le più probabili sono, a parer nostro, quelle ultime esposte, secondo le quali i pigmenti derivano da speciali attività metaboliche delle cellule.

II. — *Natura chimica dei pigmenti normali.*

Si comprendono col nome generico di *melanine* [1]) i pigmenti della pelle, dei capelli, dell'occhio, ecc. Ne esporremo qui brevemente le proprietà chimiche, perchè ciò interesserà come raffronto per quello che riguarda i pigmenti dei tumori.

Le *melanine* sono sostanze azotate, contenenti spesso anche zolfo (pigmento dei capelli) e ferro: hanno in generale un colorito bruno; si trovano in forma granulosa o diffusa; sono assai resistenti di fronte ai reattivi più energici e si disciolgono solo nella lisciva di potassa calda, da cui poi precipitano per acidificazione.

Riguardo alla composizione centesimale delle melanine riportiamo alcuni esempi nella tabella seguente:

---

[1]) μέλας = nero.

Elementi °/o				Sostanze	Autori che fecero l'analisi
C	H	N	O		
58,28	5,92	13,77	22,03	Pigmento coroideo	Scherer
54,00	5,30	10,10	30,0	id.	Rosow
55,4	4,28	8,5	—	Melanina di penna di corvo . . .	Hodgkinson e Sorby
49,5	4,8	7,6	—	id. id. di *pica caudata*	
55,5	4,8	8,5	—	id. id. di *ciconia alba* .	
54,56	5,34	12,7	27,4	Pigmento dell'occhio di bue . . .	Landolt

III. — *Formazione del pigmento nei tumori melanotici.*

Anche per questo soggetto la questione principalmente discussa è la seguente: il pigmento dei tumori melanotici è di origine ematica e penetra nelle cellule per un processo di infiltrazione, ovvero si forma per una attività metabolica delle cellule cancerigne stesse? Langhans sostenne per molto tempo la teoria della infiltrazione, fondandosi specialmente su certi argomenti morfologici, che riguardavano la disposizione del pigmento nelle cellule dei melanosarcomi e sul fatto che più specialmente appaiono pigmentate le cellule, che si trovano in vicinanza di focolai emorragici (frequenti nei sarcomi) o di grossi vasi.

Ma ora predomina l'altra opinione la quale si basa specialmente sui risultati di analisi chimiche dei pigmenti melanotici stessi, le quali analisi dimostrerebbero che non vi è alcuna analogia chimica tra l'emoglobina e i suoi derivati e i pigmenti melanotici, e in secondo luogo sulla mancanza della reazione microchimica del ferro nelle sezioni dei tumori pigmentati.

1. — *Ricerche chimiche sul pigmento dei tumori.*

Le prime ricerche furono fatte da Berdez e Nencki, i quali da un sarcoma melanotico metastatico della milza e del fegato isolarono una sostanza colorata, priva di ferro, che chiamarono *flmatorusina* e alla quale assegnarono la seguente composizione centesimale:

C	H	N	S
53,5	4,2	10,6	10,0
53,2	8,3	10,0	11,0
53,1	3,8	11,0	—

Questo pigmento è insolubile nel cloroformio e nell'etere, si discioglie negli alcali e negli acidi diluiti.

Inoltre da un caso di melanosi del cervello, Nencki isolò un altro pigmento che chiamò *ippomelanina*, di cui la composizione centesimale sarebbe:

C	H	N	S
53,6	3,8	10,4	2,7
53,5	3,9	10,8	2,9
55,6	3,7	—	2,7
55,5	3,9	—	2,8

Questo pigmento differirebbe dal precedente specialmente per la sua insolubilità negli alcali e negli acidi.

Da questa analisi Berdez e Nencki trassero la conclusione, che non vi è alcuna analogia tra i pigmenti melanotici dei tumori e i pigmenti ematici (ematina), perchè i primi non contengono ferro, che è il componente principale della ematina, e perchè contengono zolfo che la ematina non possiede.

Carbone ottenne dall'analisi del pigmento di un sarcoma melanotico una conferma di queste conclusioni. La composizione centesimale di questo pigmento risultò così:

$$C = 53,85 \qquad H = 6,30 \qquad N = 12,33 \qquad S = 7,65.$$

Il ferro mancava assolutamente.

La presenza o no del ferro nei pigmenti melanotici divenne, dopo queste prime ricerche, una questione di importanza capitale per decidere sulla natura di essi. Mörner, Brandl e Pfeiffer contradissero ai resultati di Berdez e Nencki, affermando che i pigmenti dei melano-sarcomi contengono ferro e in una proporzione che varia tra 0,2 e 0,5 °/₀ ; ma ulteriori ricerche di Landwehr e Miura, di Hamburger e di Abel dimostrarono ancora l'assenza del ferro in queste sostanze; e Abel pensa che le piccole quantità di questo elemento, trovate da Mörner, provengano dalle ceneri di altri composti cellulari, da cui il pigmento non era stato ben separato. Il forte contenuto in zolfo, che fu constatato anche dai fautori della teoria dell'infiltrazione (Mörner), starebbe ad indicare, secondo Lubarsch, che il pigmento stesso è formato a spese di materiali albuminoidi per una speciale attività delle cellule del tumore.

2. — *Ricerche microchimiche sulle cellule dei tumori melanotici.*

Queste ricerche, che hanno un notevole interesse per le questioni sovra enunciate, ebbero per oggetto di vedere se i citoplasmi dei tumori pigmentati contenessero ferro. Riguardo ai metodi con cui esse si eseguiscono rimandiamo il lettore ai trattati di tecnica: qui diremo subito che esse servirono a confermare i resultati di Berdez e Nencki, inquantochè nel maggior numero dei casi tali reazioni dettero un resultato negativo (Perls, Lubarsch). Se in alcuni casi si ebbe positiva la reazione del ferro (Rindfleisch e Harris-Hamburger) in alcune porzioni di certi tumori, questo avveniva in genere negli spazi connettivali, ove esistevano infiltrazioni ematogene per emorragie, mentre non si aveva la reazione entro alcuna cellula pigmentata. I reperti di Perls e di Lubarsch sono tanto più importanti, dappoichè Schmidt ha dimostrato che i pigmenti ematogeni dànno sempre con evidenza le reazioni microchimiche del ferro.

Lukianow descrive particolareggiatamente la metamorfosi pigmentaria nelle cellule di un melanosarcoma. Egli ammette che nella degenerazione pigmen-

taria il nucleo abbia la parte più importante e che in esso si formino dei plasmosomi, i quali poi fuoriescano dal nucleo e si trasformino in masse di pigmento bruno: in ogni caso, allorchè la degenerazione pigmentaria è completa, le cellule muoiono.

IV. — *Degenerazione pigmentaria.*

Come abbiamo già accennato, alcuni pigmenti sono il resultato di metamorfosi dei protoplasmi cellulari stessi. In questi, come negli altri casi di degenerazione, si tratta di processi necrobiotici, che colpiscono piccole porzioni di protoplasma entro cellule rimaste ancora viventi.

1. — *Degenerazioni pigmentarie della malaria.*

Già molto tempo addietro Meckel aveva osservato pigmentazioni dei capillari sanguigni della milza e del cervello in certi casi di malaria (v. fig. 91); ma più recentemente Laveran, Marchiafava, Celli, Golgi nei

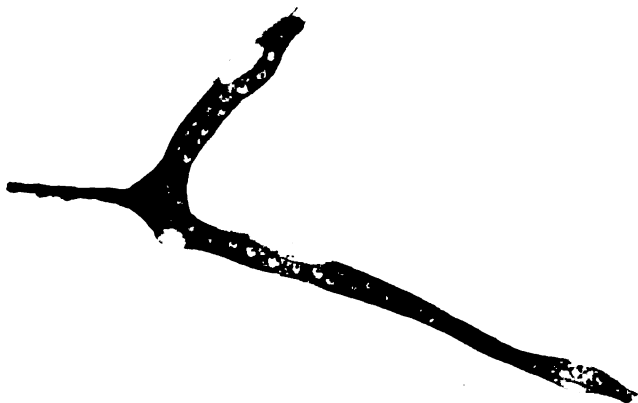



Fig. 91. — Capillari del cervello contenenti *corpuscoli pigmentati* (*Perniciosa malarica*). Da un preparato del prof. Celli. Ingr. 400 d.

loro studi sulla malaria misero bene in evidenza il processo di degenerazione pigmentaria dei corpuscoli rossi invasi dai parassiti malarici (v. fig. 92). Nei corpuscoli rossi compaiono, in certi momenti del ciclo evolutivo dei parassiti, certi granuli di pigmento bruno-nero [1]) che certamente provengono da metamorfosi del protoplasma emoglobinico dei corpuscoli, poichè Carbone mediante analisi chimiche e spettroscopiche dimostrò la loro identità con la ematina. Nei casi gravi di malaria la degenerazione pigmentaria invade

[1]) Anche a questo pigmento è stato dato il nome di *melanina*, a torto però, se si vuol conservare questo nome per i pigmenti dei tessuti normali, i quali, come abbiamo detto, hanno tutt'altra natura ed origine.

numerosi organi: fegato, milza, ghiandole linfatiche, midollo delle ossa, sistema nervoso centrale; si ha allora quella forma clinica conosciuta col nome di *melanemia*.

2. — *Cromatosi* [1] *e atrofia bruna.*

In alcuni casi di cachessia fu trovata, come speciale reperto anatomopatologico, una particolare pigmentazione degli elementi cellulari dei polmoni, dei reni, del fegato, ma specialmente dell'intestino (Recklinghauseu, Göbel, von Maas). Le fibre muscolari e gli epiteli si mostravano carichi di piccoli

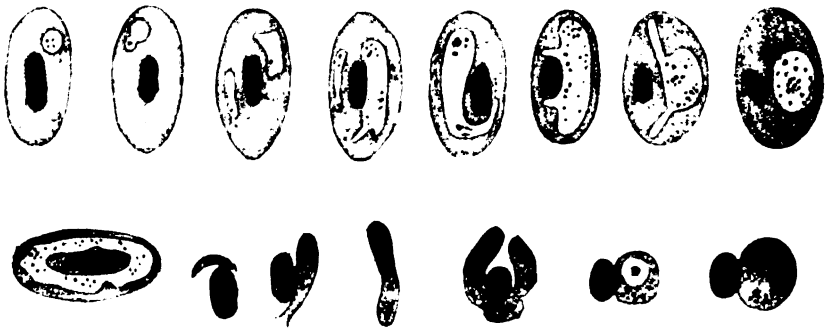



Fig. 92. — *Parassiti malarici* nei corpuscoli rossi della *Columba Livia*. Questi parassiti hanno determinato la formazione di granuli di pigmenti entro i corpuscoli stessi.

granuli gialli o bruni, costituiti da un pigmento *privo di ferro*, che Recklinghausen chiamò *emofuxina*. Anche per questo processo si pose la questione se si trattasse d'una infiltrazione e se tale pigmento fosse di natura ematogena. Tuttavia la mancanza di ferro, il trovarsi i granuli di pigmento sempre entro le cellule, l'intensificarsi della pigmentazione con l'aumentare della cachessia e della distruzione delle proteine, i segni di deperimento nelle cellule pigmentate, sono argomenti per interpretare questi fatti come processi degenerativi dei protoplasmi cellulari; l'emofuxina sarebbe quindi un pigmento di origine endocellulare. È necessario qui accennare che spesso un tale processo degenerativo è complicato da una vera infiltrazione pigmentaria per opera di una sostanza colorante ematogena, l'*emosiderina*, che contiene ferro e che si distingue perciò essenzialmente dalla emofuxina.

3. — *Degenerazioni pigmentarie tossiche.*

Stolnikow in animali intossicati con fosforo constatò nelle cellule epatiche una pigmentazione di natura essenzialmente degenerativa; Romanoff pure entro gli elementi del fegato di individui morti per colera trovò granuli di

[1] χρῶμα = colore.

un particolare pigmento; inoltre uno speciale processo di degenerazione pigmentaria di origine tossica è stato descritto da Cesaris-Demel in casi di marasmo, provocato negli animali mediante l'iniezione di filtrati bacterici. In cellule di vari tessuti compaiono allora numerosi granuli di un pigmento, che per le sue proprietà microchimiche va riferito al gruppo della emosiderina, e questo pigmento si produce direttamente nel protoplasma cellulare, dopo che questo si è impregnato di emoglobina disciolta.

H. — Degenerazione grassa.

Nelle cellule si possono trovare goccioline di grasso come prodotti di quattro differenti processi.

Talvolta i grassi hanno una *origine esogena* per riguardo alle cellule che li contengono, e giungono entro il protoplasma per un processo d'infiltrazione. Ora questa infiltrazione è fisiologica per quelle cellule che normalmente sono incaricate di ricevere e di ritenere immagazzinate le sostanze grasse, non immediatamente adoperate dall'organismo. Le cellule adipose di certi tessuti connettivi, le cellule epatiche di alcuni animali in determinati periodi della loro vita mostrano questi fatti di infiltrazione grassosa fisiologica, ma di questi non è qui il caso di parlare.

Altre volte il grasso va ad infiltrare cellule che normalmente non sono destinate a riceverne; si tratta allora di *infiltrazioni di carattere patologico* e di queste tratteremo più tardi.

In terzo luogo può il grasso avere una *origine endogena*, per riguardo alla cellula che mostra contenerne, essendo esso il resultato di una elaborazione particolare del protoplasma. Esistono cioè cellule ghiandolari che producono secreti, contenenti grasso. Fra queste vanno notate le ghiandole mammarie e le sebacee. Wendt, che ha studiato questi processi di secrezione nelle ghiandole di Harder, dice che si originano entro le cellule numerosissimi corpuscoli grassosi, i quali sono poi versati nel lume ghiandolare, senza che per cotale atto secretorio si distruggano le cellule stesse; tale distruzione avverrebbe invece nei casi di secrezione esagerata.

Secondo altri invece nei processi di secrezione dei grassi si avrebbe una vera e propria *metamorfosi del protoplasma* e ad ogni atto secretorio si distruggerebbero tutte le cellule che vi han preso parte. Altmann poi afferma che sono i bioblasti stessi costituenti il protoplasma delle cellule sebacee, che si trasformano in goccioline di grasso.

Finalmente il grasso può formarsi in cellule che normalmente non ne contengono, per un processo di *metamorfosi parziale del protoplasma* stesso. In tali casi si tratta di un vero fatto degenerativo, e di questo dobbiamo ora occuparci.

I. — *Qualità chimiche dei grassi negli organi degenerati.*

I grassi che si riscontrano negli organi, dei quali le cellule sono in preda al processo degenerativo che adesso andiamo considerando, sono quelli stessi che esistono nei tessuti adiposi normali.

In grande prevalenza si hanno dei grassi neutri, che sono i trigliceridi dell'*acido oleico*, dell'*acido palmitico* e dell'*acido stearico* (*oleina*, *palmitina* e *stearina*); assai più raramente si ritrovano questi stessi acidi liberi. Anche è molto frequente la *margarina*, che è un miscuglio di palmitina e di stearina, il quale cristallizza in masse sferiche. Inoltre vi si riscontrano con molta frequenza delle colesterine, certe *lecitine* (combinazioni di una molecola di acido fosfoglicerico con due molecole di acido grasso e una di colina) e specialmente *distearillecitina*, *dipalmillecitina*, *dioleillecitina*, *stearilpalmillecitina*.

La stearina e la palmitina furono isolate da organi degenerati, e microscopicamente fu in tali organi determinata la presenza di cristalli di acido margarico, riconoscibili per la loro forma. Liebig dimostrò che tra le sostanze grasse estratte da muscoli femorali in degenerazione, si trova anche dell'oleina.

II. — *Metodi di ricerca del grasso.*

I metodi di ricerca destinati a dimostrare la presenza del grasso nei tessuti degenerati, o a determinarne la quantità e la qualità, non differiscono da quelli che si usano per i tessuti adiposi normali. Essi sono di due specie. Da una parte si tratta di metodi chimici, destinati ad estrarre o ad isolare il grasso dei tessuti, dall'altra di metodi istologici, fondati su speciali reazioni microchimiche, le quali permettono di riconoscere entro le cellule le più piccole goccioline di grasso e permettono di studiarne i rapporti con gli elementi cellulari rimasti normali.

Il metodo chimico più usato per la estrazione del grasso dai tessuti normali è quello di Pflüger, che si pratica nel seguente modo. I tessuti da analizzarsi, dopo essere stati ben triturati, vengono tenuti in una soluzione di acido citrico (5-20 %) e riscaldati a bagno maria a 100°. Si lascia poi raffreddare il liquido, si asporta il grasso galleggiante e si estrae la soluzione acquosa, ripetutamente, con l'etere. Gli estratti eterei sono poi agitati con acqua e, dopo decantazione, lasciati evaporare. Nel residuo si trovano grassi neutri e acidi grassi, lecitina, colesterina ed eventualmente pigmenti. Si può così avere la quantità totale dei grassi contenuti nel tessuto esaminato; ma una separazione di queste varie sostanze riesce oltremodo difficile.

Mediante un tale metodo è stato studiato il contenuto in grasso di organi sani e di organi in degenerazione; e i risultati di tali ricerche appaiono nella tabella seguente, in cui sono anche riportate le quantità d'acqua e di sostanze solide, contenute negli organi stessi.

Autori che fecero l'analisi	Organi analizzati	Quantità % di acqua	Parti solide esenti di grasso %	Grasso %
Perls	Fegato umano normale	77.3	20.7	2.0
»	id.	77.1	19.5	3.4
»	Feg. degen. (atrof. gial. ac.)	76.9	15.5	7.6
»	id.	81.6	9.7	8.7
»	Cuore normale	79.6	18.7	1.7
»	id.	79.8	17.9	2.3
»	Cuore grasso	79.7	15.8	4.5
»	id.	77.7	18.4	3.9
»	id.	78.1	16.2	5.1
»	id. (avvelenamento per P)	78.8	16.3	5.6
Hösslin	Muscoli normali	76.7	23.3	0.9
»	Muscoli degenerati	80.7	19.2	1.5
»	id.	77.1	22.8	2.5
»	Cuore normale	80.2	19.7	1.7
»	Cuore degenerato	81.1	18.8	2.7
»	id.	79.0	20.9	3.9
	Fegato normale	75.8	24.2	2.5
	Fegato degenerato	75.0	24.9	8.9
»	Polmoni normali	84.2	15.7	0.9
»	Polmoni degenerati	83.2	16.8	2.1
»	id.	80.6	19.3	1.8

Con i metodi microscopici si può riconoscere facilmente il grasso anche nelle cellule osservate a fresco, per dilacerazione del tessuto degenerato. Le goccioline di grasso si distinguono allora, subito, per la loro speciale refrangenza, per il contorno scuro con cui si vedono nel campo microscopico. Sostituendo nel preparato l'acqua con alcool e l'alcool con benzina, o con etere, o con cloroformio, o con xilolo si vedono scomparire le gocciole poichè esse vengono disciolte da questi solventi: al contrario gli alcali, gli acidi diluiti non apportano alcuna modificazione al loro aspetto caratteristico. Queste proprietà sono già di per loro sufficienti a permettere una differenziazione esatta tra le goccioline di grasso e i granuli albuminoidi, che spesso a queste assomigliano. I granuli di natura proteica infatti, come già è stato detto, non si disciolgono nei solventi sopra ricordati e si modificano invece per l'azione dell'acido acetico o degli alcali.

Ma il miglior reattivo per dimostrare in un tessuto la presenza di goccioline di grasso anche minutissime è l'acido osmico. Si può far agire questo, in una soluzione all'1 %, sia sui tessuti freschi e dissociati, sia usandolo quale fissatore, unito all'acido cromico (liquido di Flemming) o a cloruro platinico (liquido di Hermann). In ambedue questi casi le goccioline di grasso si colorano in nero e spiccano assai bene sul protoplasma rimasto normale, che può esser colorato con un metodo qualsivoglia. Tanto gli acidi grassi quanto i grassi neutri dànno questa bella reazione e, sebbene non completamente, anche la colesterina e la lecitina.

La radice di Alcanna colora il grasso in rosso, e questa colorazione sparisce per l'aggiunta di olii volatili. Il bleu di chinoleina colora il grasso in bleu cupo; trattando poi il tessuto con la potassa le altre parti si decolorano e restano le goccie di grasso ben evidenti. Più di recente da Daddi è stato proposto il rosso di Sudan come reattivo dei grassi, poichè essi fissano elettivamente questa sostanza colorante.

III. — *Aspetti macroscopici e microscopici degli organi in preda alla degenerazione grassa.*

Microscopicamente gli organi degenerati in grasso si distinguono per un colorito tendente al gialliccio, per una insolita cedevolezza, per l'aspetto untuoso e lucente. Raschiando col coltello sulle superfici di taglio, si ot-

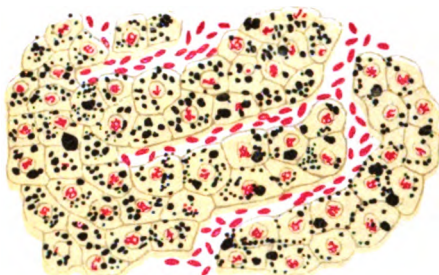



Fig. 93. — *Degenerazione grassa* nel *fegato* di un colombo avvelenato con fosforo (da Lindemann).

tiene abbondante succo, ricco di goccioline di grasso visibili anche ad occhio nudo.

Al microscopio il miglior modo per studiare la disposizione del grasso è quella di fissare il tessuto con un liquido osmico e di colorarlo poi legger-

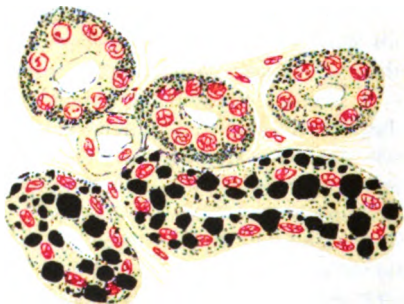



Fig. 94. — *Rene* di un cane avvelenato con acido cromico. In tre canalicoli la *degenerazione grassa* è incipiente e solo piccole gocciole di grasso si trovano nel citoplasma degli epiteli; negli altri due canalicoli il processo degenerativo è assai avanzato (da Lindemann).

mente, secondo un metodo qualsiasi, che metta in rilievo le particolarità del nucleo e del protoplasma.

Se il processo degenerativo è da poco iniziato, si possono in genere vedere cellule colpite da semplice rigonfiamento torbido, e cellule in cui, frammiste ai granuli caratteristici del rigonfiamento torbido, esistono anche gocciolíne minutissime di grasso. In generale queste goccioline occupano la

zona centrale delle cellule, subito intorno al nucleo. Caratteristica è la disposizione di esse entro le fibre muscolari striate, inquantochè quivi si dispongono in file regolarissime tra le fibrille.

Col progredire del processo degenerativo, queste goccioline si ingrandiscono e si fondono le une con le altre, formando goccie di dimensioni assai più considerevoli. Queste talvolta ingrandiscono tanto, che giungono a sostituire tutto il citoplasma e le cellule si riducono allora in un ammasso di goccie di grasso, cementate tra loro da piccoli cordoni di citoplasma, ancor riconoscibile, ed in cui si trova il nucleo più o meno alterato.

In quasi tutti i tessuti si può riscontrare la degenerazione grassa, ma specialmente negli organi parenchimatosi, quali il rene e il fegato (vedi figure 93 e 94), e nel sistema neuro-muscolare. Particolarmente importante è la degenerazione grassa delle fibre muscolari del cuore per le conseguenze gravissime che questo fatto patologico ha nella economia generale degli organismi.

IV. — *Cause della degenerazione grassa.*

Passiamo ora ad esaminare i casi, nei quali si ritrova la degenerazione grassa. Anche qui, come pel rigonfiamento torbido, abbiamo dapprima due serie di cause, che consistono da una parte in fatti di intossicazione e dall'altra in aumenti della temperatura. Di più abbiamo da considerare per la degenerazione grassa una terza serie di cause, che non esistevano pel rigonfiamento torbido, e che consistono in profondi turbamenti del metabolismo cellulare o del ricambio in genere dell'organismo.

Tra le *sostanze tossiche* capaci di provocare la degenerazione grassa al solito vanno in prima linea ricordati i *prodotti bacterici.* In moltissime malattie infettive gravi, come pure in conseguenza dell'iniezione in animali da esperimento di prodotti colturali di vari microrganismi o anche di toxine bacteriche isolate, si è osservata la degenerazione grassa dei reni, del fegato, del cuore, dei muscoli volontari. In una malattia, non ancora ben conosciuta, ma che pure si ha ragione di credere di natura infettiva, l'atrofia giallo-acuta del fegato, la principale lesione anatomopatologica consiste appunto in una estesissima degenerazione grassa del fegato, tantochè la funzione epatica quasi totalmente viene a cessare.

In secondo luogo possono provocare la degenerazione grassa molte *sostanze tossiche minerali,* come i composti d'arsenico, di bismuto, di fosforo, di piombo; e si adoperano con resultato costante l'As o il P, allorchè si voglia riprodurre sperimentalmente questa lesione degenerativa in animali da esperimento. Anche negli avvelenamenti con gli acidi minerali, con l'etere, col cloroformio, con l'ossido di carbonio, con l'acido pirogallico si ritrova la degenerazione grassa.

Per riguardo agli *aumenti di temperatura* potremmo ripetere quello che è stato detto a proposito del rigonfiamento torbido, e anche qui sollevare la questione, se bastino gli innalzamenti di temperatura al disopra della norma per produrre la degenerazione adiposa, o se non piuttosto questa sia la conseguenza dei fatti tossici che accompagnano, come causa o come conseguenza, tali elevazioni della temperatura stessa. A questo proposito citeremo alcune esperienze di Litten, le quali hanno dimostrato che, mantenendo delle cavie ad una temperatura di 35°-40°, si può, dopo due o tre giorni, trovare nei tessuti di questi animali le apparenze di una degenerazione grassa bene evidente. Analoghi resultati ebbe Kostjurin nei cani e nei conigli.

Finalmente si può riscontrare degenerazione grassa nelle cellule, in cui il metabolismo non si compia più regolarmente, allorchè in specie gli *scambi nutritizi* siano in qualsiasi modo *resi difficili*. Così in certi tumori si ha la degenerazione grassa di alcuni gruppi cellulari, in dipendenza di alterazioni particolari nella funzione nutritiva di queste cellule. Ricorderemo anche come Chauveau abbia veduto avvenire la degenerazione grassa nelle cellule del testicolo che, mediante la legatura del cordone spermatico, erano state private dell'afflusso di materiali nutritizi. Anche le forme atrofiche, dipendenti da una insufficiente nutrizione, sono spesso accompagnate da fatti di degenerazione grassa. Per ultimo dobbiamo citare come la degenerazione adiposa si produca anche in casi in cui, avendo il *sangue* subito *profonde alterazioni*, la nutrizione dei tessuti e i processi respiratori sono resi difficili; così si osservò degenerazione grassa nell'anemia perniciosa progressiva ed in altre malattie del sangue. Sull'importanza che in tali casi deve darsi alla diminuzione dell'ossigeno avremo adesso occasione di parlare.

V. — *Teoria sul meccanismo con cui si compie il processo della degenerazione grassa.*

Sebbene ormai sia fuor di dubbio che il grasso è in questi casi un prodotto della trasformazione delle proteine cellulari, tuttavia questa affermazione è stata per alcun tempo assai combattuta e si è anche asserito che il grasso che si ritrova entro le cellule, ha sempre un'origine esogena, che cioè si tratta sempre di infiltrazione.

Tale questione è stata subordinata all'altra della possibilità che dalle proteine si formino grassi. Su tale proposito molto fu discusso dai fisiologi, finchè ormai sembra risolto il problema in senso affermativo. Ci sembra qui non inopportuno notare alcune delle principali esperienze intorno a questo soggetto.

Prima di tutto sono da ricordare le osservazioni di Virchow intorno alla

formazione di saponi ammoniacali e calcarei (*adipocera*) a spese dei materiali proteici di muscoli lasciati per lungo tempo nell'acqua. Poi Pettenkofer e Voit nutrirono dei cani con carne perfettamente disgrassata e, tenendo conto della escrezione di azoto e del bilancio degli idrocarburi, poterono affermare che parte della carne doveva entro l'organismo essersi cambiata in questi ultimi composti.

Classiche sono le esperienze di Hoffmann che ritrovò notevoli quantità di grasso nelle larve di mosche nutrite con sangue privo di grasso. Analogamente, secondo Burdach il contenuto in grasso delle uova di un mollusco (*Limneus stagnalis*) aumenterebbe durante lo sviluppo delle uova medesime.

Leo uccise sei rane di eguale grandezza è peso e ne determinò il contenuto in grasso, poi avvelenò con P altre sei rane eguali e, dopo tre giorni, ne determinò pure il contenuto in grasso e vide che in queste la quantità di grasso era aumentata.

Sembra dunque ormai dimostrato che le sostanze proteiche, perdendo l'azoto, possano ridursi in sostanze grasse.

Bauer, nelle sue osservazioni su animali avvelenati con fosforo, potè constatare una esagerata distruzione di sostanze proteiche (dimostrata da eccessiva escrezione d'azoto) ed un minimo consumo d'ossigeno e sembra che in realtà queste due siano le condizioni che accompagnano la degenerazione grassa. In altre parole, allorchè agiscono fattori, bastanti a provocare una disgregazione delle proteine e una incapacità di fissare l'ossigeno, si verifica la degenerazione grassa. Come pér il fosforo, Gathgens e Kossel trovarono che per l'avvelenamento con arsenico insieme con la degenerazione grassa si ha una eccessiva escrezione d'azoto.

Secondo le esperienze di Lo Monaco e Trambusti la degenerazione grassa, in seguito ad intossicazione per fosforo, è più grave in quegli organi e in quegli elementi, nei quali il metabolismo è più attivo, poichè allora più facilmente e profondamente può dall'azione del fosforo esser turbato il chimismo cellulare.

La insufficienza degli scambi respiratori basta da sè sola, secondo esperienze di Fraenkel e Geppert, a determinare una intensa disgregazione delle sostanze proteiche e quindi a produrre direttamente o indirettamente una degenerazione grassa. A questo fatto vanno attribuite le alterazioni che si possono riscontrare nei casi gravi di anemia o (negli animali da esperimento) dopo abbondanti salassi.

Ricerche chimiche di Carbone hanno dimostrato che al principio della degenerazione grassa si formano delle lecitine, le quali poi si decompongono dando origine ad acidi grassi; in altre parole le lecitine rappresenterebbero uno stadio di passaggio nella trasformazione delle proteine in sostanze grasse.

VI. — *Esiti della degenerazione grassa.*

Questo processo patologico è sempre molto grave e compromette seriamente la funzionalità e la vita delle cellule colpite. Secondo alcuni autori, si ammette anzi che neppure stadi iniziali di degenerazione possano scomparire, lasciando che le cellule ritornino nelle condizioni di prima, e che, se anche si ha una *restitutio ad integrum* nell'organo colpito, questa avviene per un processo di rigenerazione, originantesi dagli elementi che non avevano subìto degenerazione di sorta, rigenerazione che vale a sostituire con cellule nuove gli elementi perduti. Secondo un'altra opinione però, allorchè solo poche e piccolissime goccie di grasso si sono formate nel citoplasma di una cellula, questa può, cessando le cause della degenerazione, seguitare a vivere, e i grassi già formatisi possono venire disciolti dal protoplasma rimasto vivente. Mancando la possibilità di osservazioni o di esperienze dirette è difficile poter decidere tale questione.

I. — Alterazioni degenerative del nucleo.

Le modificazioni morfologiche, che appaiono nei nuclei di cellule che hanno subìto influenze degenerative, sono state descritte in modo assai vario e le interpretazioni che di tali alterazioni furono date sono anche esse svariatissime e sovente contradittorie: queste incertezze dipendono in massima parte dalla indeterminatezza che regna per riguardo ai costituenti nucleari, alla loro morfologia, alla loro costituzione chimica, e alla loro funzionalità.

Descriveremo alcune di queste alterazioni morfologiche del nucleo, significanti processi degenerativi di maggiore o minore intensità, cominciando da quelle che rappresentano un grado minore di lesione.

I. — *Rigonfiamento o raggrinzamento del nucleo.*

Questi fatti si riscontrano con grande frequenza anche in tessuti normali, ma allora in massima parte debbono considerarsi come fenomeni postmortali, e più spesso dipendono da una fissazione mal riuscita. In altri casi è certo che possono provenire da stati di disequilibrio osmotico tra le cellule e l'ambiente e anche tra il citoplasma e il nucleo, giacchè il nucleo con la sua membrana rappresenta una vera e propria cellula osmotica. Il rigonfiamento del nucleo è in genere assai evidente nei casi di idropisia cellulare o di imbibizione del citoplasma, poichè allora la pressione osmotica dei succhi citoplasmatici è diminuita in confronto con la pressione osmotica endonucleare. Tale fenomeno è stato riscontrato in cellule avvelenate con pilocarpina o ioduro di potassio, sostanze che producono l'idropisia sopra accennata. Nei nuclei rigonfi si vede la membrana cellulare assai tesa, il carioplasma chiaro, le masse di cromatina frammentate e rotondeggianti. Il rag-

grinzamento del nucleo si osserva assai di frequente in vari processi degenerativi, poichè forse per i fatti di disgregazione nel citoplasma aumenta allora la pressione osmotica endocellulare. I nuclei sono allora più colorabili. Simili alterazioni del nucleo sono state descritte da Yamagiwa.

II. — *Vacuolizzazione.*

Da Statkewitsch, da Trambusti e da altri autori fu descritta la formazione di goccie jaline o di vacuoli dentro il nucleo; in genere queste alterazioni si producono a spese delle sostanze nucleari. Gli elementi cromatici del nucleo

Fig. 95. — Vacuolizzazione del nucleo in una *cellula epatica* di *Spelerpes*. Il vacuolo si è formato entro una delle masse cromatiche (da Trambusti).

si trovano spostati in vicinanza dei vacuoli e delle goccie suddette. Secondo Trambusti anzi questo processo si svolge e si compie nella sostanza cromatica stessa, la quale comincia a rigonfiarsi in un punto: poi nel centro di questo rigonfiamento compare una vescicola chiara, splendente, che, ingrandendo a mano a mano, diviene poi un grande vacuolo (vedi fig. 95). Talvolta però è il nucleolo l'elemento prima colpito; anche esso si può trasformare in una vescichetta più o meno grande. In alcuni casi la vacuolizzazione del nucleo è completa, cioè tutto il nucleo si trova trasformato in un grosso vacuolo. Un tale reperto, riscontrato anche da Cavazzani, fu da lui designato col nome di *degenerazione vescicolare* del nucleo: egli crede che i nuclei così alterati spariscano o si distruggano scoppiando. Sulla vacuolizzazione dei nuclei picnotici parleremo in seguito.

III. — *Degenerazione grassa del nucleo.*

Fu descritta da Steinhaus e da Kotsowsky; il primo di questi autori afferma che le goccie di grasso entro il nucleo si producono per metamorfosi di speciali *plasmosomi* nucleari. Molti altri autori negano però che sia possibile la degenerazione grassa del nucleo.

IV. — *Gemmazioni nucleari.*

Furono specialmente descritte nei reni ischemici per legatura della arteria renale, e secondo due aspetti un po' differenti: in alcuni casi il nucleo presenta delle piccole gibbosità, ora vescicolose e vuote, ora riempite da masse di cromatina, in altri casi le gibbosità sono assai grandi, intensamente colorabili e possono talvolta superare anche il volume del nucleo e spingersi

fino al confine delle cellule. Talora il picciuolo che le unisce al nucleo si rompe e allora tali gibbosità appaiono come masse libere, assai colorate, nell'interno del citoplasma.

Sul meccanismo di funzione e sul significato di tali gemmazioni, che certamente rappresentano un fatto patologico, nulla si sa di preciso.

V. — *Degenerazione pigmentaria.*

Anche nelle cellule normali avviene assai di frequente la formazione di masse di pigmento nell'interno del nucleo. Secondo Lukianow le masse di pigmento provengono dalla metamorfosi di speciali plasmosomi. Galeotti descrisse simili masse di pigmento in cellule nervose di diversi vertebrati, e potè osservare la fuoriuscita di esse dal nucleo: talvolta tutto il nucleo si trovava riempito da un grosso granulo di pigmento.

VI. — *Mineralizzazione del nucleo.*

Non è raro di trovare entro i nuclei dei veri cristalli o delle masse amorfe costituite da sali minerali, entrati nel nucleo per un processo d'infiltrazione. È molto probabile che porzioni di cromatina o altre sostanze nucleari morte possano poi ulteriormente calcificarsi. Secondo Albrecht e Schmaus tale è spesso la sorte delle gemmazioni che abbiamo poc'anzi descritto.

VII. — *Alterazioni della cromatina.*

a) *Frammentazione e disposizione anomala delle masse cromatiche.* — È noto che ogni specie di cellule possiede un suo proprio e particolare modo di disposizione della cromatina. Talvolta si tratta di una o due masse poste nel centro del nucleo, talvolta la cromatina si trova in forma di granuli o di filamenti distribuiti pel carioplasma o aderenti alla superficie interna della membrana nucleare. In seguito a processi patologici la disposizione normale della cromatina può alterarsi ed aversi, per esempio, una frammentazione della cromatina in granuli minutissimi, ovvero la sua fusione in masse compatte aderenti alla membrana nucleare (*ipercromatosi* della membrana nucleare (Flemming, Schottländer, Heidenhain), mentre nel mezzo del nucleo si forma una specie di sostanza acromatica. Schaffer in casi di avvelenamento per piombo trovò nuclei che mostravano bastoncelli di cromatina dapprima traforati da molteplici, piccolissimi vacuoli, e che poi si frammentavano in particelle minutissime le quali riempivano il nucleo, e poi, rompendosi questo, invadevano il citoplasma, come cospargendolo di una polvere colorata.

b) *Modificazioni delle reazioni microchimiche.* — Come già esponemmo nel capitolo riguardante la morfologia della cellula, la cromatina normale ha una spiccata affinità per le sostanze coloranti basiche, e perciò ha anche ricevuto il nome di *basicromatina*: ora si verifica spesso il caso che la cromatina perda ogni affinità per le sostanze coloranti basiche, e acquisti anzi una elettività per le sostanze coloranti acide (fucsina acida, orange G.). Si è chiamata allora questa cromatina *ossicromatina* (Weigert, Kraus, Israel). Le masse cromatiche conservano spesso, malgrado questo cambiamento di proprietà microchimiche, la loro forma.

c) *Rigonfiamento della cromatina.* — Questa alterazione consiste nell'aumento straordinario di volume delle masse cromatiche in modo che esse finiscono con l'occupare quasi tutto il carioplasma. Ad una tale processo Pfitzner dette il nome di *degenerazione nucleare morfologica*, riconoscendone così la natura degenerativa, mentre altri avevano confuso questo fatto con la vera *ipercromatosi*, che, come abbiamo visto (pag. 370), consiste nella sovrabbondanza di cromatina in un nucleo, derivante da processi di divisioni nucleari ineguali. Stroebe e Lubarsch, pur ammettendo la natura degenerativa di questo processo, conservano il nome di *ipercromatosi*: il se-

Fig. 96. — Picnosi del nucleo in una *cellula epatica* di *Spelerpes* avvelenato con arsenico. (da Trambusti).

Fig. 97. — Cariorexi e fuoruscita dei materiali nucleari in una *cellula epatica* di *Spelerpes*, morto per infezione (da Trambusti).

condo di questi autori lo riscontrò: 1.° in cellule epatiche e placentari distaccate, introdottesi nelle vie sanguigne; 2.° negli infarti renali al principio della necrosi; 3.° nelle fibre muscolari del cuore alterate per infarti o per atrofia bruna; 4.° nei sarcomi o nei papillomi ove, spontaneamente o per lesioni esterne, incominciano processi distruttivi.

Il rigonfiamento della cromatina è una alterazione che preludia alla picnosi del nucleo.

VIII. — *Picnosi* [1]).

Con questo nome si comprende una speciale alterazione del nucleo, consistente in una sua considerevole diminuzione di volume e nella perdita di qualsiasi struttura. Esso diviene al tutto omogeneo, e si colora uniformemente ed intensamente.

Talvolta i nuclei picnotici presentano anche dei vacuoli, e se questi sono molti e fitti tra loro, si ha l'aspetto di un favo o la forma a mora descritta da Pfitzner.

Forme picnotiche sono già conosciute da molto tempo e furono osservate come fatti di degenerazione in corpuscoli rossi di adulti che avevano anormalmente conservato il nucleo (Neumann), in epiteli calcificati (Rabl), in cellule epatiche degenerate (Trambusti) (fig. 96), nelle cellule di tumori ove furono talvolta prese per parassiti.

[1]) πυκνός = denso.

IX. — *Cariorexi* [1].

Questa alterazione rappresenta sovente l'esito ultimo di vari processi degenerativi del nucleo e consiste nella rottura della membrana nucleare e nello spargimento per il citoplasma di tutti i materiali carioplasmatici (vedi fig. 97). La *cariorexi* sussegue a processi degenerativi della membrana nucleare, alla frammentazione della cromatina (ed allora si ha la vera *cromatolisi* [2]) descritta dal Flemming), alla formazione delle gemmazioni nucleari di cui sopra si è parlato, e finalmente è anche un esito della picnosi, allorchè i nuclei picnotici si spaccano o si frammentano.

Schmaus e Albrecht ottennero fatti di cariorexi in pezzetti di reni tolti dall'animale e conservati asetticamente: questi autori giungono su tal soggetto alla seguente conclusione: « col nome di cariorexi si comprendono diverse alterazioni nucleari, che in parte si sono probabilmente prodotte durante la vita, in parte sono progredite dopo la morte, ed in parte finalmente sono comparse solo dopo la morte della cellula ».

« Una separazione dei singoli stadi o delle singole forme secondo le denominazioni di necrobiosi, necrosi, alterazioni postmortali, è, per lo stato presente delle cognizioni intorno alla cariorexi, assolutamente impossibile. Questa forma di alterazione nucleare sembra fornire una bella dimostrazione della ipotesi, che entro l'organismo le alterazioni vitali siano compiute come le postmortali mediante una serie di stati intermedi e che dentro una stessa cellula possano verificarsi nello stesso tempo fenomeni vitali e cadaverici ». Come si vede questa opinione concorda con le idee che abbiamo espresse a proposito delle degenerazioni in generale.

X. — *Scomparsa del nucleo.*

Col nome di *Kernschwund*, che appunto significa scomparsa del nucleo, Virchow designò uno speciale processo, per cui il nucleo di cellule in necrobiosi diventava incolorabile e invisibile. Weigert, che riscontrò questi fatti nei focolai di necrosi per coagulazione, ammise che in questi casi si avevano sempre delle correnti di liquidi, i quali discioglievano tutti i materiali carioplasmatici: Klebs invece, avendo osservato la scomparsa del nucleo come conseguenza di infezioni o di intossicazioni per opera di prodotti bacterici, ammise una diretta azione dissolutiva dei bacteri o delle loro tossine sui nuclei stessi. Kraus però dimostrò inattendibile l'opinione di Klebs, perchè osservò la scomparsa del nucleo in tessuti normali, conservati asetticamente in speciali condizioni di umidità.

Secondo ricerche più recenti di Arnheim e di Israel in nessun caso si ha una vera scomparsa del nucleo; soltanto la cromatina può scomparire, ed allora il nucleo è ridotto quasi invisibile o si può mettere in evidenza solo con un esame assai accurato. Secondo Arnheim i nuclei delle cellule morte non sono più capaci di tener fissata la cromatina e questa si discioglie

[1]) κάρυον = nucleo; ῥῆξις = rottura.
[2]) χρῶμα = colore; λύσις = dissoluzione.

in qualunque liquido (soluzione fisiologica, siero) che traversi le cellule. Una prova di ciò sarebbe questa: che tale scomparsa della cromatina si può osservare nei reni in cui siano stati provocati fatti necrotici, mediante legatura della arteria, solo quando si permetta poi di nuovo l'afflusso del sangue. Se si lascia a permanenza la legatura la scomparsa della cromatina non ha luogo. È certo assai probabile che, se si verifica una distruzione del nucleo, questa sia sempre preceduta da fatti di disgregazione visibili (cariorexi), mentre una *cariolisi* nel senso di Weigert è assai poco probabile, e verosimilmente il reperto di Weigert va attribuito ad una dissoluzione della cromatina come Arnheim ha affermato.

L. — Processi degenerativi nelle cellule nervose.

Per molti anni lo studio delle modificazioni morfologiche delle cellule nervose, in seguito a processi patologici di varia natura, non seguì il rapido progresso che la patologia cellulare fece in altri campi. Dacchè soltanto i metodi citologici entrarono in uso anche nella tecnica del sistema nervoso, s'iniziarono ricerche su tale argomento e queste poi sono divenute così numerose che sarebbe assolutamente impossibile tener conto di tutte.

Le cause capaci di produrre alterazioni nelle cellule nervose possono venir distinte in due principali gruppi: mutilazione dei prolungamenti cellulari e veleni circolanti nell'organismo (veleni minerali, alcaloidi o tossine batteriche). Ed è interessante il risultato concorde che alla differente etiologia corrisponde nelle cellule un diverso quadro citopatologico.

I. — *Alterazioni secondarie a mutilazione dei prolungamenti cellulari.*

a) *Lesione dei prolungamenti protoplasmatici.* — Monti ha osservato che anemizzando un ristretto territorio dei centri nervosi, mediante piccole embolie sperimentali, i prolungamenti protoplasmatici di cellule, situate in prossimità del vaso occluso si deformano, assottigliandosi in alcuni punti ed ingrossandosi in altri, e trasformandosi in un vero rosario di varicosità. Questo processo s'inizia nei dendriti più fini e s'estende rapidamente ai rami più grossi ed al corpo cellulare, il quale diviene gibboso e si vacuolizza.

Questi fatti furono invocati da Monti in favore dell'ipotesi di Golgi sulla funzione trofica dei prolungamenti protoplasmatici, ma fu poi rilevato che i rigonfiamenti moniliformi dei dendriti più fini si possono ottenere anche in preparati normali se la fissazione fu imperfetta. Osservazioni in proposito eseguite con metodi citologici ci mancano ancora.

In ogni modo possiamo accettare la deduzione che si può trarre dagli studii del Monti, che l'alterazione dei dendriti porta con sè una rapida e grave degenerazione del corpo cellulare.

b) *Lesione del cilindrasse.* — Il primo a darci la dimostrazione del fatto

che la mutilazione d'una fibra nervosa determina, dopo un tempo non lungo, una modificazione nella sua cellula d'origine fu Nissl, e le osservazioni sue intorno a questa *reazione a distanza* furono ben presto confermate ed estese da Marinesco, da Lugaro, da van Gehuchten, da Cox, ecc.

Descriveremo brevemente il processo di reazione a distanza, quale si svolge nelle cellule radicolari anteriori, nelle quali esso è assai tipico (v. fig. 98 e 99). Secondo Marinesco vi si possono distinguere tre fasi:

Fase di reazione, la quale s'inizia subito dopo il taglio della fibra nervosa (24 ore dopo). La cellula conserva la sua forma ed il nucleo si mantiene

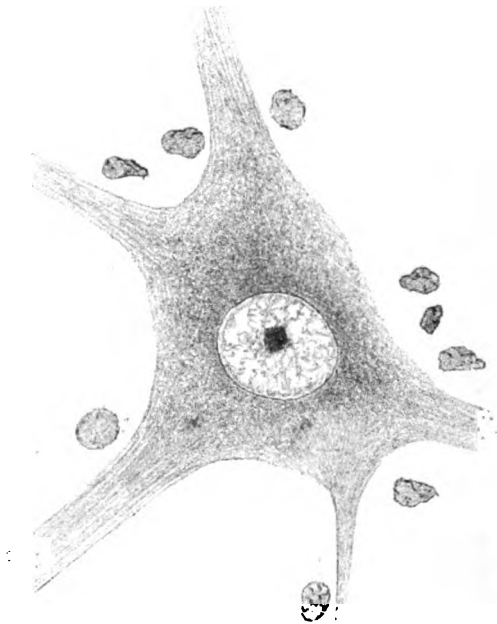



Fig. 98. — Cellula radicolare anteriore di cane dopo *mutilazione del cilindrasse* (fase iniziale) (da Lugaro).

centrale. Il fatto essenziale è la disgregazione della sostanza cromofila, la quale s'inizia in prossimità del cilindrasse; la parte fondamentale, fibrillare, del citoplasma non si modifica affatto, anzi le sue fibrille risaltano meglio per la dissoluzione della sostanza cromofila.

Fase degenerativa; la cellula è molto ingrandita; la disgregazione della sostanza cromofila, che fu da alcuni chiamata *cromatolisi* (denominazione che a nostro parere bisogna evitare perchè può essere facilmente confusa con processi di natura molto diversa), s'estende a tutto il citoplasma ed alla porzione più prossimale dei dendriti; la cellula perde il suo aspetto striato ed appare in totalità finissimamente granulosa.

Fase riparativa: possiamo oggi ritenere come dimostrato che nella maggior parte delle cellule motrici, alterate per mutilazione del cilindrasse, si ha la *restitutio ad integrum*, anche se la riunione dei monconi del nervo non è avvenuta. Le cellule in questa fase aumentano enormemente di volume durante un lungo periodo di tempo e solo dopo 100 giorni tendono a riacquistare il volume normale. Il nucleo, all'infuori d'uno spostamento e talora d'un lieve raggrinzamento, non subisce modificazioni degne di nota. Quali siano le leggi che governano questo processo e perchè la riparazione

Fig. 99. — Cellula radicolare anteriore di cane dopo *mutilazione del cilindrasse* (fase avanzata) (da Lugaro).

avvenga soltanto in alcuni e non in tutti gli elementi non è ancora ben chiaro.

Nelle cellule dei gangli spinali il processo degenerativo, consecutivo a mutilazione della fibra nervosa periferica, ha lo stesso tipo che nelle cellule motrici; ed in esse pure alla fase degenerativa segue una fase riparativa.

Invece il taglio delle radici posteriori, fra midollo spinale e ganglio (fibra cellulifuga o porzione centripeta della fibra a T, la quale costituisce il cilindrasse della cellula del ganglio spinale), non provoca che modificazioni insignificanti nelle cellule del ganglio. Infatti Lugaro osservò che il taglio delle radici posteriori lascia per lungo tempo completamente integre quelle cellule; solo dopo 40 giorni vi si nota un accumulo di pigmento giallo-chiaro: nè in periodi successivi esse si alterano ulteriormente, poichè lo stesso Lugaro, sino un anno dopo l'esperienza, trovò i gangli spinali integri, senza che fosse avvenuta la riunione dei monconi.

Per altri elementi dei centri nervosi la dimostrazione della reazione a distanza non fu data ancora; anche le scarse osservazioni di degenerazione secondaria delle cellule del simpatico abbisognano di conferma.

Ci resta ad accennare ad una induzione d'indole generale che è stata tratta dalle esperienze surriferite. Nel fatto che ad una lesione della fibra è strettamente collegata una modificazione nella sua cellula d'origine, si volle vedere una conferma alla teoria del neurone, per la quale fibra e cellula nervosa debbono considerarsi come una sola unità cellulare. Contro questa induzione si può obiettare, che in alcuni elementi (del ganglio spinale) il taglio del prolungamento cellulifugo non solo è compatibile colla vita della cellula, ma non provoca in essa alterazione alcuna.

Ma con lo studio della reazione a distanza e della riparazione della cellula nervosa non abbiamo completata la descrizione delle alterazioni secondarie. Se la fibra nervosa tagliata si rigenera, la cellula, nella quale è avvenuta una *restitutio ad integrum*, ritorna alla sua funzione normale. Ma se invece è tolta al nervo la possibilità di rigenerarsi, come nei casi di *amputazione d'un arto*, la cellula nervosa va incontro, a lungo andare, ad una lentissima atrofia che conduce alla sua distruzione totale (Marinesco); qui non si tratterebbe più, come nei casi surriferiti, di una degenerazione della cellula, ma di una alterazione regressiva da inattività funzionale.

Dobbiamo inoltre accennare alle atrofie cellulari, le quali, secondo alcuni, avverrebbero a grandi distanze in conseguenza di certe lesioni nervose; l'alterazione del cilindrasse d'un neurone finirebbe per produrre l'atrofia del neurone di 2.° ed anche di 3.° ordine. Monakow, per esempio, avrebbe osservato che l'enucleazione del bulbo oculare porta con sè atrofia delle cellule della corteccia del lobo occipitale.

Nulla sappiamo sulle particolarità citologiche di questa specie d'atrofie; e del resto le osservazioni in proposito sono tanto scarse che non possiamo accettarle come un fatto stabilito.

Ma se sussistono ancora dubbi su queste atrofie in rapporto agli animali adulti, la loro esistenza è ben accertata nel neonato; ed anzi su di essa è basato un metodo di ricerca, il quale rese segnalati servigi nell'anatomia del sistema nervoso: il metodo di Gudden. Nei neonati la lesione di una determinata via nervosa porta con sè l'atrofia di tutto il sistema di vie, le quali sono intimamente collegate con la prima. Quest'atrofia rientra, come ben si comprende, nel dominio dei disturbi di sviluppo.

II. — *Alterazioni primarie delle cellule nervose.*

Rientrano in questo vasto campo le alterazioni che furono descritte per anemia, per rabbia, per setticemia, per peste bubbonica, per tetano, per pellagra, per uremia, per ipertermia, ecc.; inoltre per un numero infinito di veleni: arsenico, piombo, fosforo, alluminio, bromuri, alcool, cocaina, stricnina, ecc.

Prescindendo dalle ricerche poco attendibili, le quali in questo campo furono e sono tuttora assai numerose, il quadro di alterazioni che un agente tossico circolante provoca nelle cellule nervose è il seguente:

Disgregazione delle zolle cromofile in un detrito pulverulento che scompare assai rapidamente; tale disgregazione non è contemporanea in tutta la cellula, ma s'inizia alla periferia e soltanto più tardi s'estende verso il centro; la parte fondamentale del citoplasma per qualche tempo non solo si mantiene integra, ma si mette anche meglio in evidenza per la scomparsa

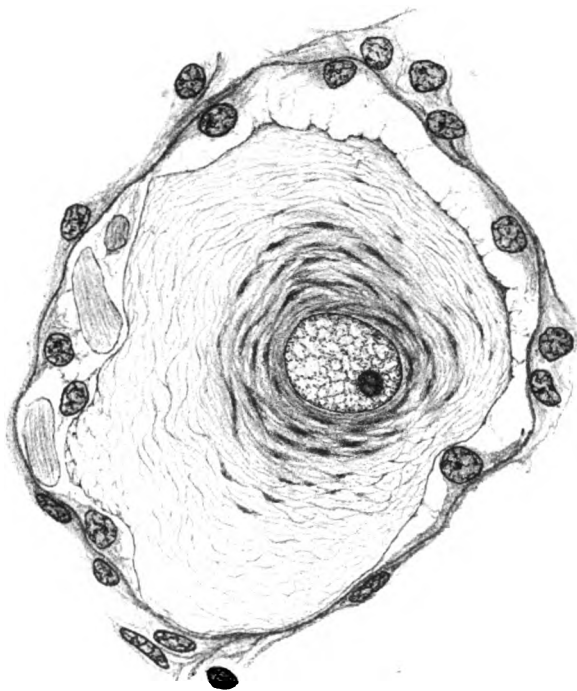



Fig. 100. — Cellula di ganglio spinale di cane *avvelenato con arsenico* (da Lugaro).

della sostanza cromofila (fig. 100). La cellula non aumenta di volume, nè il nucleo si sposta, nè la disgregazione della sostanza cromofila s'inizia in prossimità dell'origine del cilindrasse come nelle alterazioni secondarie. In un periodo successivo si inizia la distruzione delle fibrille del citoplasma, le quali non si possono più mettere in evidenza coi comuni metodi.

Manca fino ad ora uno studio minuto sulle alterazioni delle fibrille primitive; e questo è possibile soltanto oggi, dopochè Bethe scoperse un metodo, il quale permette di colorarle elettivamente.

L'avvelenamento per arsenico dà un quadro anatomo-patologico che più

d'ogni altro s'accosta a quello che ora è stato descritto come tipo; in esso la cromatolisi periferica è distintissima; nell'avvelenamento per piombo invece l'alterazione del citoplasma procede assai più rapidamente dalla periferia al centro, cosicchè ad una osservazione superficiale può sembrare che tutto il citoplasma sia stato colpito contemporaneamente (Lugaro).

L'agente tossico può in alcuni casi manifestare la sua azione assai rapidamente; Goldscheider e Flatau poterono dimostrare alterazioni nelle cellule motrici del midollo mezz'ora dopo l'iniezione di tossina tetanica.

Il nucleo si mantiene intatto per lungo tempo, pur essendo molto avanzata l'alterazione del citoplasma; in genere la descrizione che vien data delle alterazioni nucleari è piuttosto superficiale ed incompleta; da alcuni si parla di un rimpicciolimento e di una maggior colorabilità del nucleo; in animali morti per peste bubonica Lugaro trovò il nucleo delle cellule nervose assai rimpicciolito, omogeneo, tingibile in modo che il nucleolo non si distingueva più dagli altri costituenti del nucleo: spiccavano solo, per la loro diversa reazione micro-chimica, le zolle di nucleina che circondano il nucleolo.

Negli stadi ultimi d'alterazione, quando la sostanza cromofila è stata completamente distrutta nel citoplasma, la membrana nucleare si rompe ed il nucleolo viene a trovarsi libero nel corpo cellulare.

In varii avvelenamenti fu descritta, a proposito dei dendriti delle cellule nervose, quell'alterazione a cui già accennammo e che nella letteratura porta il nome di *atrofia varicosa*.

Però lo svolgimento di essa non sembra essere tale quale Monti ed altri la descrissero. Lugaro osservò che, anche in un periodo in cui i metodi citologici permettevano di apprezzare una rilevante alterazione del citoplasma, i dendriti erano integri, e soltanto quando il corpo cellulare incominciava a deformarsi i grossi dendriti divenivano moniliformi; ma i rami protoplasmatici più fini erano sempre integri. L'alterazione dei dendriti procederebbe adunque dal centro alla periferia.

In quanto alla possibilità di una *restitutio ad integrum*, gli accenni in proposito che si trovano nella letteratura sono piuttosto scarsi. Goldscheider e Flatau trovarono in cellule nervose, anche molto alterate per tossina tetanica, una tendenza alla riparazione: ed anzi fanno rilevare la contraddizione sussistente fra questo fatto e l'aggravarsi della sindrome fisio-patologica, col progredire dell'infezione. Dopo l'iniezione d'antitossina essi avrebbero riscontrata una vera *restitutio ad integrum*.

Fino ad oggi non fu emessa alcuna ipotesi sul meccanismo d'azione dei veleni sul protoplasma delle cellule nervose; nè del resto questo sarebbe possibile, data l'oscurità in cui siamo sul valore morfologico e funzionale di quella parte della cellula, la quale per la prima è colpita dal veleno, la sostanza cromofila.

Stabilito che le alterazioni delle cellule nervose presentano un quadro diverso a seconda che esse sono primarie o secondarie, ci resterebbe da determinare a quale di questi due ordini appartengano le alterazioni cellulari che si presentano nelle malattie del sistema nervoso; per esempio, le alterazioni delle cellule della corteccia nella paralisi progressiva sono da attribuirsi ad un agente tossico, oppure sono secondarie a lesione dei cilindrassi? e la stessa domanda possiamo rivolgerci per le cellule dei gangli spinali nella tabe.

Riguardo a ciò ci limiteremo ad accennare all'ipotesi oggi prevalente, sulla natura delle malattie dei centri nervosi, le quali colpiscono uno o più determinati sistemi di fibre. Si ritiene dai più che in queste malattie un agente tossico circolante provochi una alterazione lenta, cronica, d'uno o più neuroni, ed a seconda della natura e dell'intensità dell'agente tossico può essere colpito o tutto un neurone o soltanto una parte di esso; in quest'ultimo ordine di fatti rientrerebbe la lesione delle fibre radicolari posteriori della tabe con integrità delle cellule dei ganglii spinali. Con ciò non si deve escludere che alcune lesioni cellulari, che si riscontrano nelle affezioni dei centri nervosi, possano essere secondarie; per esempio la degenerazione delle cellule del corno anteriore nella polinevrite è secondaria a lesione delle fibre nervose periferiche.

M. — Degenerazione delle fibre nervose.

Le alterazioni più comuni che si verificano nelle fibre nervose si possono ripartire nei seguenti gruppi:

Alterazioni consecutive a soluzioni di continuità delle fibre (ascendenti e discendenti).

Alterazioni dovute all'azione di sostanze tossiche circolanti (degenerazioni primarie).

Alterazioni infiammatorie.

I. — *Alterazioni consecutive a soluzioni di continuità delle fibre.*

a) Degenerazione walleriana. — Dopo la recisione di un nervo noi troviamo, sia in un breve tratto del moncone centrale (non oltre il 2.° strozzamento di Ranvier) sia in tutto il moncone periferico della fibra lesa, un rapido e grave processo degenerativo (degenerazione traumatica) il quale colpisce specialmente la guaina mielinica e porta alla distruzione della fibra [1]). Questo

[1]) Krause afferma che nel moncone periferico restano intatte alcune fibre sensitive, le quali hanno le loro cellule d'origine nei corpuscoli tattili; ma quest'osservazione non fu confermata e d'altra parte essa non è neppure conciliabile con le vedute moderne, secondo le quali i corpuscoli tattili rappresentano terminazioni di fibre e non posseggono certamente cellule nervose che diano origine a fibre.

processo ha gli stessi caratteri tanto nelle fibre del sistema nervoso centrale che in quelle del sistema nervoso periferico: in queste ultime prende, dal suo scopritore, il nome di *degenerazione walleriana.*

La grande maggioranza dei ricercatori antichi e moderni ritengono che il tratto di nervo situato distalmente dalla lesione degeneri in totalità, costantemente; e che perciò nel caso che alla degenerazione del nervo segua la rigenerazione, le fibre neoformate debbano ricostituire tutto il tratto distale del nervo. Altri invece (Wolberg e Gluck) ammettono la possibilità di una guarigione *per primam*, che cioè la riunione dei due monconi della fibra possa avvenire prima che il tratto periferico abbia avuto il tempo di degenerare nella sua totalità. Anche sul modo con cui si diffonde il processo degenerativo le opinioni non sono concordi: mentre Vanlair, Colasanti, Eichhorst, ecc. ammettono che la lesione si presenti contemporaneamente in tutto il moncone periferico del nervo, Erb, Tizzoni, Neumann ritengono che essa si propaghi dal centro alla periferia.

La modificazione più caratteristica della degenerazione walleriana è quella della guaina mielinica; questa si divide in frammenti ellittici, dapprima assai allungati, i quali si suddividono poi in sfere mieliniche più piccole.

La suddetta alterazione morfologica della guaina mielinica sarebbe legata ad una metamorfosi chimica, poichè secondo alcuni essa si trasformerebbe in grasso. Certo è che le goccie mieliniche non assumono con l'acido osmico la colorazione grigiastra che è propria della mielina, ma si tingono in nero; su questa proprietà delle fibre degenerate è fondato il metodo di Marchi.

I resti della guaina mielinica rimangono per lungo tempo nel nervo degenerato, formando dei conglomerati di speciale configurazione.

La sorte del cilindrasse in questo processo aveva attirato poco l'attenzione dei ricercatori specialmente per insufficienza di tecnica. Soltanto recentemente Möckenberg e Bethe ne fecero oggetto di uno studio molto accurato: secondo questi autori la prima modificazione, la quale si può riscontrare nella fibra separata dal centro, è la diminuzione di colorabilità delle fibrille cilindrassiali; essa precede di gran lunga tutte le altre alterazioni e coincide con la perdita di eccitabilità del nervo. A questa segue una modificazione di sede delle fibrille, le quali talora si riuniscono in un cordone compatto, talora si fanno ondulate nel loro decorso e mostrano anche grossi nodi fusiformi: esse finiscono collo sciogliersi in una polvere pallida, la quale si confonde coi granuli della sostanza perifibrillare coagulata.

Questi autori giungono all'interessante conclusione che la frammentazione della guaina mielinica è sempre preceduta da una modificazione delle fibrille. In quanto al decorso del processo degenerativo nelle varie fibre, sembra che le fibre sensitive degenerino più rapidamente delle fibre motorie; le fibre grosse più rapidamente delle sottili.

Un'esperienza interessante, la quale può gettare molta luce sulla natura della degenerazione walleriana, fu eseguita da Möckenberg e Bethe; essi osservarono che in tutti i nervi hanno luogo, dopo la morte degli animali, alterazioni simili alle degenerazioni secondarie, ma che dopo 24 ore il processo si arresta; con ciò verrebbe dimostrato che allo svolgimento di questa degenerazione sarebbe indispensabile la vita del nervo.

Accanto a tali processi puramente degenerativi se ne svolgono altri in ambedue i monconi che sono di natura progressiva e che rappresentano l'inizio della rigenerazione.

Prima di lasciare questo argomento accenneremo ancora, in breve, alle modificazioni degli apparecchi nervosi terminali in seguito a recisione del nervo.

Nelle placche motrici fu osservato da Gessler e da W. Krause che l'arborizzazione terminale degenera prima del nervo che la fornisce. Secondo Gessler i nuclei fondamentali di Ranvier degenerano mentre i nuclei del sarcolemma proliferano.

Fra le terminazioni sensitive furono studiati in questo senso i calici gustativi; dopo il taglio del glossofaringeo le cellule epiteliali di questi organi furono trovate integre (Baginsky); fatto interessante specialmente se messo in raffronto coi reperti anatomici di Retzius, il quale trovò che le fibre terminano liberamente fra le cellule dei calici gustativi, senza contrarre connessioni con esse.

b) *Degenerazione del moncone centrale.* — Nel moncone centrale della fibra, al disopra del breve tratto che va incontro alla degenerazione traumatica, si stabiliscono modificazioni d'ordine assai diverso da quelle osservate nel moncone periferico; esse sono lentissime e si possono studiare bene, almeno per quanto riguarda il sistema nervoso periferico, soltanto negli amputati, cioè nei casi in cui fu tolta la possibilità d'ogni rigenerazione. In questi casi, secondo Marinesco, le fibre del moncone centrale diminuiscono di calibro per assottigliamento della guaina mielinica, la quale perde inoltre la proprietà di colorarsi col metodo di Weigert. Homen e Gregorieff descrivono, accanto a questi fatti atrofici, segni di vera degenerazione della guaina mielinica che si verificano almeno in alcune fibre. Krause ritiene che nel moncone centrale si abbia sempre una degenerazione non distinguibile dalla degenerazione walleriana se non per il suo decorso più lento. Secondo Darkschewitsch e Marinesco la natura degenerativa del processo sarebbe facilmente dimostrabile mercè il reperto positivo col metodo di Marchi. Possiamo adunque considerare anche la cosidetta atrofia del moncone centrale della fibra nervosa tagliata come un processo degenerativo, il quale s'estende dal punto leso sino alla cellula d'origine. Sebbene esso differisca alquanto dalla degenerazione walleriana e per la sua maggior durata e per

alcuni caratteri morfologici, ciononostante esso conduce ad un risultato finale identico, cioè alla distruzione definitiva della fibra. Se assai raramente si presenta l'occasione di osservare questo esito di tal processo degenerativo (solo negli amputati), possiamo spiegare tal fatto tenendo conto del suo lento decorso. Inoltre nella maggior parte dei casi il nervo si rigenera completamente e perciò tutto il neurone ritorna alla funzione normale, prima che il moncone centrale abbia avuto il tempo di degenerare.

II. — *Alterazioni delle fibre provocate da agenti tossici circolanti (degenerazioni primarie).*

Queste alterazioni differiscono dalle precedenti non solo per il loro momento etiologico, ma anche per il processo istologico.

Vassale per il primo dimostrò che in alcune malattie del sistema nervoso — pellagra, paralisi progressiva — l'alterazione delle fibre nervose ha i caratteri d'una lenta atrofia della guaina mielinica, collegata ad un aspetto varicoso del cilindrasse, il quale però persiste per lunghissimo tempo. Il carattere differenziale più grossolano fra questo tipo di degenerazione e la walleriana è, secondo Vassale, questo, che la guaina mielinica delle fibre alterate non si tinge in nero con l'acido osmico.

Degenerazioni primarie furono anche provocate sperimentalmente (per piombo, arsenico, dopo la tiroidectemia, ecc.) ed è probabile che esse formino il substrato anatomo-patologico di tutte le affezioni sistematiche dei centri nervosi e di molte delle malattie ematogene dei nervi periferici. Dobbiamo aggiungere però che non tutti gli autori sono concordi in questa veduta; Obersteiner, per esempio, considera l'alterazione dei cordoni posteriori nella tabe come riferibile al tipo della degenerazione walleriana.

Se cerchiamo di far un parallelo fra i risultati ottenuti nello studio delle alterazioni patologiche della cellula e quelle della fibra nervosa, vediamo che nell'una come nell'altra un agente tossico circolante provoca un quadro cito-patologico diverso da quello consecutivo a mutilazione.

III. — *Alterazioni flogistiche delle fibre nervose.*

La nevrite acuta può essere provocata tanto da causa ematogena, quanto da un agente che agisca in sito: l'epinevrio e l'endonevrio s'infiltrano di leucociti e soltanto più tardi la guaina mielinica ed il cilindrasse degenerano, presentando caratteri molto simili a quelli della degenerazione walleriana. Così pure le fibre mieliniche dei centri nervosi degenerano assai rapidamente in prossimità di focolai flogistici. Fra le affezioni inflammatorie croniche dei nervi la maggioranza degli autori annoverano la nevrite tuberco-

lare e sifilitica e la *lepra nervorum*. In questi casi abbiamo una lenta proliferazione degli elementi connettivali del perinevrio e dell'endonevrio, alla quale segue la degenerazione delle fibre nervose. In genere l'alterazione delle fibre nervose non ha nulla di specifico, ma rientra nel quadro della degenerazione walleriana.

Nei focolai di sclerosi disseminata dei centri nervosi molti autori descrivono una speciale alterazione della fibra nervosa (Goldscheider), che consiste in un rigonfiamento della guaina mielinica e del cilindrasse e più tardi nella atrofia della guaina mielinica mentre il cilindrasse resta integro; sarebbe opportuno che quest'interessante fatto fosse confermato con una tecnica più rigorosa.

X. — Degenerazione delle fibre muscolari striate (degenerazione cerea).

Zenker nel 1865 descrisse una particolare forma di metamorfosi delle fibre muscolari striate, che egli ebbe occasione d'osservare in cadaveri di individui morti di tifo. I fasci di fibre muscolari degenerate si distinguevano per un aspetto particolare, per la loro friabilità, per il loro colorito grigio-giallastro che li faceva assomigliare alla cera bianca, ond'è che Zenker propose per questa alterazione il nome di *degenerazione cerea*, nome che ancor oggi è conservato. Al microscopio alcune di queste fibre presentavano la sola particolarità d'essere divenute al tutto omogenee avendo perduta la doppia striatura, altre mostravano un contenuto granuloso, in altre infine tutta la sostanza contrattile si era come disorganizzata e ridotta in masse irregolari più o meno rotondeggianti che non riempivano più il sarcolemma, il quale era ridotto ad un tubo raggrinzato.

Queste osservazioni di Zenker furono poi confermate da moltissimi autori che si occuparono della questione e che studiarono la metamorfosi cerea nei cadaveri di tifosi e colerosi (Popoff, Botticher), nei casi di febbre puerperale e di polmonite, in molti casi di malattie nervose (pseudo-ipertrofia muscolare — Friedreich, Erb — atrofia muscolare progressiva — Charcot, Joffroy — Hayem), nella trichinosi (Friedler, Colberg).

Anche nelle fibre muscolari del cuore fu constatato un tal processo patologico e specialmente in seguito all'infezione difterica (Hayem, Labadie-Lagrave, Rosenbach).

Finalmente vanno ricordate le esperienze che sono state fatte negli animali per riprodurvi questo processo degenerativo. Herdelberg e Erbkam ottennero la degenerazione cerea dei muscoli, producendo nei muscoli stessi una ischemia temporanea, tenendo cioè legato un muscolo per qualche ora e poi permettendo di nuovo la circolazione. Altri (Weihl) produssero questo processo de-

generativo nella lingua della rana, riscaldandola a 45°-60° o eccitandola con forti correnti elettriche: altri usarono dei veleni bacterici (toxine del bacillo del tifo e della difterite). Nesti produsse questa alterazione in pezzetti di muscoli distaccati da un animale, tenendoli nella cavità peritoneale di altri animali; altri infine (Weber, Klebs, Galeotti e Levi) ledendo meccanicamente alcuni gruppi di fibre muscolari.

I vari stadi di questo processo di degenerazione si possono così riassumere.

Le fibre lese cominciano a prendere un aspetto omogeneo e si colorano più intensamente del normale; poi la striatura trasversale va scompa-

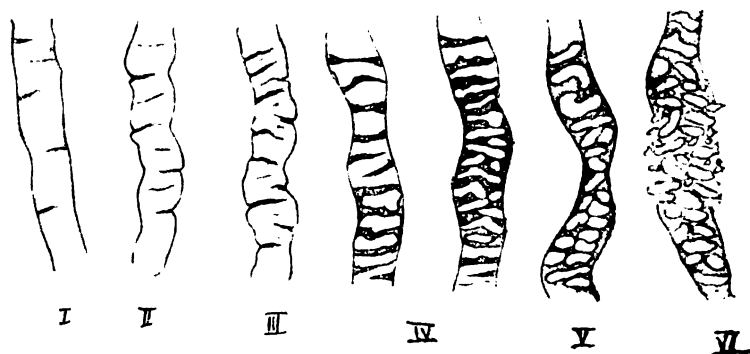



Fig. 101. — Vari stadi della *degenerazione cerea* nelle *fibre muscolari striate* del coniglio. I, II, III, stadi delle spaccature trasversali; IV, V, VI, formazione dei sarcoliti (da Nesti).

rendo, mentre la striatura longitudinale si fa ancor più evidente perchè, probabilmente per la distruzione della sostanza cementante che unisce tra loro le varie fibrille, queste appaiono in fasci, isolate le une dalle altre. Più tardi si disorganizzano anche queste fibrille e tutta la sostanza delle fibre prende un aspetto omogeneo. Essa non empie più il tubo di sarcolemma e si vedono più qua e più là degli spazi vuoti e delle spaccature. Questa sostanza diviene sempre più densa e compatta e va frammentandosi in zolle alle quali S. Mayer dette il nome di *sarcoliti* [1]) (v. fig. 101).

Riguardo alle proprietà microchimiche delle fibre muscolari in degenerazione cerea, riferiamo i resultati dello Zenker, il quale trovò che le fibre stesse, trattate con acido acetico concentrato, o con acido nitrico, si rigonfiano e perdono il loro aspetto cereo. Con la soda caustica si liquefanno totalmente: l'acido acetico diluito, l'acqua e l'alcool non le modificano. Con jodo e acido solforico si colorano fortemente in bruno giallastro, come i muscoli normali. Non si ha mai la reazione della sostanza amiloide.

Sul meccanismo con cui questo particolare processo degenerativo si compie

[1]) σάρξ = carne ; λίθος = pietra.

sono state emesse diverse opinioni. Secondo Martini, Hoffmann, Friedreich, si tratta semplicemente di una coagulazione della miosina con consecutiva retrazione dei coaguli, ed in appoggio a questa ipotesi recano il fatto che basta talvolta un innalzamento di temperatura fino a 45°-50° per produrre la degenerazione cerea. Cohnheim, senza escludere la possibilità di una vera coagulazione, ammette che nella produzione del fenomeno avvenga anche una imbibizione delle fibre con linfa o con siero sanguigno.

Perls ritiene che per lesioni o per traumi o per disturbata nutrizione della fibra avvenga un miscuglio di quegli elementi, che nel muscolo vivente appaiono disposti in serie sotto forma di disdiaclasti. Così il contenuto muscolare darebbe origine a quelle diverse figure di zolle omogenee, che sono tanto caratteristiche di questo processo degenerativo.

Ma più di questa ci sembra giusta ed attendibile l'opinione di Nesti, il quale dopo numerose e svariate esperienze così conclude:

La degenerazione cerea delle fibre muscolari striate si verifica allorchè, dopo una qualsiasi lesione della sostanza contrattile, le fibre restano in mezzo a tessuti viventi, per opera dei quali si stabilisce un riassorbimento della parte più liquida o forse solo dell'acqua degli albuminoidi degenerati. A questo riassorbimento si deve l'addensarsi delle sostanze entro il sarcolemma e il loro spaccarsi e ridursi in masse friabili e in zolle.

Una conferma di questa opinione si trova nei resultati ottenuti da altri autori che hanno sperimentato l'azione di soluzioni saline sopra le fibre muscolari (Benecke, Loeb) distaccate dall'animale. Allorchè si tengono immerse fibre muscolari in soluzioni ipertoniche rispetto al contenuto del sarcolemma, si hanno nelle sostanze contrattili alterazioni non identiche, ma somiglianti a quelle che si producono nel caso della degenerazione cerea. Infatti il fenomeno proviene dallo stabilirsi dell'equilibrio osmotico tra il contenuto delle fibre e il liquido ambiente, e si ha quindi fuoriuscita d'acqua dall'interno delle fibre. Insomma la soluzione salina agisce come agiscono i tessuti viventi che circondano fibre morte, assorbendo cioè da esse materiali liquidi. Ed appunto perciò le apparenze morfologiche risultano in un caso e nell'altro somiglianti.

Appunti bibliografici.

VIRCHOW, *Cellularpathologie*. Berlin, 1871.

KLEBS, *Die allgemeine Pathologie*, Jena, 1889.

KLEMM, *Desorganizationserscheinungen der Zelle*, Jahrb. f. wissensch. Bot., Vol. 28. 1895.

RIGONFIAMENTO TORBIDO.

LUKIANOW, *Eléments de pathologie cellulaire générale*, Paris, Carré, 1895.

WINOGRADOW, *Sulle alterazioni dei gangli del cuore nell'avvelenamento per cloroformio*, Wratsch, 1884.

VIRCHOW, *Ueber die Reform der pathologischen und therapeutischen Anschauungen durch die mikroskopischen Untersuchungen*, Virchow's Archiv, 1847, Vol. I, fasc. 2, pag. 207.

RECKLINGHAUSEN, *Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung*, Stuttgart, 1883.

RINDFLEISCH, *Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre*, Würzburg, 1882.

COHNHEIM, *Vorlesungen über die allgemeine Pathologie*, Berlin, 1882, Vol. I.

ARNDT, *Zur Pathologie des Hitzschlages*, Virchow's Arch., 1875, Vol. 44.

STATKEWITSCH, *Ueber Veränderugen des Muskel- und Drüsengewebes sowie der Herzganglien beim Hungern*, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1894, T. 33, p. 415.

FAVRE, *Die ursache der Eklampsie, etc.*, Virchow's Archiv, 1892, T. 127, p. 33.

DEGENERAZIONE VACUOLARE.

NERLICH, *Ein Beitrag zur Lehre vom Kopftetanus*, Arch. f. Psychiatrie, 1892, T. 23, p. 672.

HODGE, *Some effects of electrically stimulating ganglion cells*, Journal of Physiology, 1888-89, p. 376.

VOLKMANN, *Ueber die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes beim Menschen und Saügetieren*, Ziegler's Beiträge, 1893, T. 12, p. 233.

DEGENERAZIONE JALINA.

ERNST, *Ueber Hyalin, insbesondere seine Beziehung zum Colloid*, Virchow's Archiv, T. CXXX.

PICK, *Zur Aetiologie und Genese der hyalinen Thrombose*, Virchow's Archiv, T. CXXXVIII.

LUBARSCH, *Hyaline und amyloide Degeneration*, Ergebnisse d. allgemeinen Pathologie, Anno IV.

GULL and SUTTON, *On the pathology of the morbid state commonly called chronic Bright's disease with contracted kidney*, Med. chir. Transactions, 1872, Vol. 55.

LUBRIMOFF, *Beiträge zur Histologie und pathologischen Anatomie des sympathischen Nervensystems*, Virchow's Arch., Vol. 61.

FUERBRINGER, *Zur Diagnose der amyloiden Entartung der Nieren*, Virchow's Archiv, 1877, Vol. 71.

WIEGER, *Ueber hyaline Entartung in den Lymphdrüsen*, Virchow's Archiv, Vol. 78.

CORNIL, *Note sur la dégénerescence amyloïde*, Arch. de physiol. norm. et pathol., T. II, Serie II.

LUBARSCH, *Achylia gastrica*, Deuticke, 1897.

HANSEMANN, *Ueber hyaline Zellen in Magenpolypen*, Virchow's Arch., Vol. 148.

THOREL, *Ueber die hyalinen Körper der Magen- und Darmschleimhaut*, Virchow's Arch., Vol. 151.

PIANESE, *I corpuscoli di Russell*, VIII Congresso italiano di med. interna, 1897.

DE GRAZIA, *Sulla presenza dei cosiddetti corpuscoli di Russell nel sistema nervoso centrale*, La Rif. med., Vol. VIII.

LEVI, *Sulle alterazioni provocate nel rene con il cloruro di sodio*, Lo Sperimentale, 1894.

DEGENERAZIONE MUCOSA E COLLOIDE.

LANDWEHR, *Untersuchungen über das Mucin der Galle und der Submaxillardrüse*, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Vol. V.

EICHWALD, *Annalen d. Chemie und Pharmacie*, Vol. 134.

SCHERER, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, Vol. 57.

HAMMARSTEN, *Studien über Mucin und Mucinähnliche Substanzen*, Pflüger's Archiv, 1885, Vol. 34.

KICKHEFEL, *Zur Histologie und systematischen Stellung des schleimigen oder gallertigen Gewebes des Menschen*, Virchow's Arch., Vol. 129, 1892.

GLOCKNER, *Ueber das Vorkommen von ein- und mehrkernigen Riesenzellen und Riesenzellen mit Riesenkernen in endotelialen Geschwülsten*, Ziegler's Beiträge, 1899, Vol. 26, Fasc. 1.

DEGENERAZIONE AMILOIDE.

FRIEDREICH und KEKULÉ, *Zur Amyloidfrage*, Virchow's Arch., Vol. 16.

SCHMIDT, *Zur vergleichenden Physiologie der wirbellosen Thiere*, Braunschweig, 1845.

KÜHNE und RUDNEFF, *Zur Chemie der amyloiden Gewebesentartung*, Virchow's Arch., 1865, Vol. 33.

MOROCHOWITZ, *Gazzetta medica di Pietroburgo*, 1878, N. 10.

GALEOTTI, *Ueber eine Art die Jodreaction bei der Amyloiddegeneration hervorzubringen*, Centralbl. z. allg. Path., 1895, Vol. V.

HESCHL, *Ueber die amyloide Degeneration der Leber*, Sitzungsber. der k. k. Akad. d. Wissensch. Wien, Vol. 74.

JÜRGENS, *Eine neue Reaction auf Amyloidkörper*, Virchow's Archiv, 1875, Volume 65.

WEIGERT, *Die Bright'sche Nierenerkrankung vom path. anat. Standpunkte*, Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge, 1879.

BIRCH-HIRSCHFELD, *Ueber das Verhalten der Leberzellen in der Amyloidleber*, Wagner's Festschrift, 1887.

TIGGES, *Pathologisch-anatomische und physiologische Untersuchung der Dementia paralytica*, Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie, Vol. 20.

WICHMANN, *Die Amyloiderkrankung*, Ziegler's Beiträge, Vol. 13, fasc. 3 e 4.

LEBER, *Ueber amyloide Degeneration der Rindhaut des Auges*, Arch. f. Ophthalmologie, Vol. 19, 1873.

SCHUSTER, *Eine eigentümliche Form von Amyloidentartung der Niere*, Virchow's Archiv. Vol. 134, p. 356.

KYEBER, *Studien über amyloide Degeneration*, Inaug. Diss. Dorpat, 1871.

HILDEBRANDT, *Ueber Corpora amylacea und lokales Amyloid in einem endostealen Sarkom des Brustbeins*, Virchow's Arch., Vol. 140.

MAXIMOW, *Ueber die experimentell hervorgerufene Amyloidentartung der Leber*, Virchow's Arch., Vol. 153.

KRAKOW, *Ueber bei Tieren experimentell hervorgerufenes Amyloid*, Central. f. allgem. Pathol., Vol. VI.

MIHAILOWITSCH, *Sul comportarsi delle cellule epatiche nella degenerazione amiloide del fegato*. Wratsch, 1896.

TSCHEMOLOSSOFF, *Sulla questione della degenerazione jalina del connettivo*, Wratsch, 1897. p. 190.

ROGMANN, *Un cas de dégénerescence hyaline des paupières*, Extrait des Ann. de Ocul., 1898.

CORNIL et RANVIER, *Manuel d'histologie pathologique*, Paris, 1875.

DAVIDSOHN, *Ueber experimentelle Erzeugung von Amyloid*, Virchow's Archiv, Vol. 150.

PETRONE, *Ricerche sulla degenerazione amiloide sperimentale*, Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, 1897, N. 109.

LITTEN, *Ueber Amyloiddegeneration*, Deutsche med. Wochenschr., 1887, N. 17, 24-26.

RAEHLMANN *Ueber hyaline und amyloide Degeneration der Konjunctive des Auges*, Virchow's Archiv, t. 37.

Metamorfosi cheratinica.

Waldayer, *Untersuchungen über die Histogenese der Horngebilde*, Beiträge zur Anatomie u. Embryologie als Festgabe für J. Henle, Bonn, 1882.

Martsching, *Histologische Studien ueber Keratohyalin und Pigment*, Virchow's Archiv, 1889.

Volkmann, *Ueber eine ausgedehnte Hornwarzengeschwulst der oberen Nasenhöhle*, Arch. f. Chirurgie, 1889.

Zeller, *Plattenepithel im Uterus (Psoriasis uterina)*, Zeitschr. f. Geburtshülfe, 1884.

Posner, *Untersuchungen über Schleimhautverhornung (Pachydermia mucosae)*, Virchow's Arch., 1889, Vol. 118.

Habermann, *Beiträge zur Kenntniss der chronischen Laryngitis mit Pachydermia*, Zeitschr. f. Heilkunde, Vol. 16, 1895.

Ernst, *Studien über pathologische Verhornung mit Hülfe der Graàm'schen Methode*, Ziegler's Beiträge, Vol. 21.

Pigmentazioni.

Kölliker, *Woher stammt das Pigment in den Epidermisgebilden?* Verhandl. der ersten Versammlung der Anat. Gesellschaft zu Leipzig. Anat. Anz., 1887, p. 483.

Ehrmann, *Ueber das Ergrauen der Haare*, Würzburger allgem. med. Zeitung, 1884. — *Ueber die Physiologie und Pathologie des Hautpigments*, Archiv f. Dermatologie u. Syphilis, 1885-86. — *Zur Kenntniss von der Entwickelung und Wanderung des Pigments bei den Amphibien*, Archiv f. Dermat. u. Syphilis, 1892, Vol. XXIV.

Toldt, *Lehrbuch der Gewebelehre*, Stuttgart, 1888.

Kodis, *Epithel- und Wanderzelle in der Haut des Froschlarvenschwanzes*, Archiv f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1889, Suppl. Vol. I.

Martsching, *Histologische Studien über Keratohyalin und Pigment*, Virchow's Archiv, 1889, p. 484.

Flemming, *Studien über Regeneration der Gewebe*. Archiv f. mikr. Anatomie, Vol. XXIV, fasc. 1.

Ellenberger und Baum, *Ueber die Erforschung der Localwirkungen der Arzneimittel durch das Mikroskop und über ruhende und thätige Leberzellen*, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, 1887, Vol. XIII, p. 257.

Berdez und Nencki, *Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarkome*, Arch. f. exper. Pharm. u. Pathol., t. XX, p. 346.

Carbone, *Contributo alla conoscenza chimica dei pigmenti dei melanosarcomi*, Giorn. d. R. Accad. di Med. di Torino, 1890.

Mörner, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1887, t. XXI, p. 66.

Brandl und Pfeiffer, *Beitrag zur Kenntniss des Farbstoffs melanotischer Sarkome*, Zeitschr. f. Biol., t. XXVI, p. 348.

Hamburger, *Ein Tumor an der Pleura Diaphragmatica einer Kuh und eine Bemerkung über das Pigment von Melanosarkomen*, Virchow's Archiv, t. CXVII, p. 427.

Abel, *Bemerkungen über die thierischen Melanine und das Hämosiderin*, Virchow's Arch., t. CXX.

Landolt, *Ueber des Melanin der Augenhäute*, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1899, Vol. 28.

Lubarsch, *Hyperplasie und Geschwülste*, Ergebnisse der allg. Pathol. A. I. p. 2, p. 374.

Stolnikow, *Vorgänge in den Leberzellen, insbesondere bei der Phosphorvergiftung*, Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abth., 1887, Suppl.

Romanoff, *Contributo all'istologia del fegato nel colera*, Wratsch, 1893.

Cesaris Demel, *Beitrag zum Studium des experimentellen Marasmus*, Ziegler's Beiträge, Vol. 21, 1897.

Degenerazione grassa.

Wendt, *Die Harder'sche Drüse*, Strassburg, 1877.

Pflueger, *Ueber Fleisch- und Fettmästung*, Pflüger's Arch., Vol. 52.

Lebedeff, *Voraus bildet sich das Fett in Fallen der acuten Fettbildung*, Pflüger's Archiv, 1883, Vol. 31.

Hoelsslin, *Ueber den Fett- und Wassergehalt der Organe bei verschiedenen pathologischen Zuständen*, Arch. f. klin. Med., 1883, Vol. 33.

Apt, *Ueber den Fettgehalt pathologischer Organe*, Virchow's Archiv, 1884, Volume 95.

Daddi, *Sull'origine del grasso nell'avvelenamento da fosforo*, Lo Sperimentale, Vol. 52, 1898.

Pettenkofer und Voit, *Ueber die Zersetztungsvorgänge in Tierkörper bei Fütterung mit Fleische*, Zeitschr. f. Biologie, 1871, Vol. VII.

Leo, *Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxication*, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Vol. IX.

Bauer, *Ueber die Eiweisszersetzung bei Phosphorvergiftung*, Zeitschr. f. Biol., 1878, Vol. 14.

Kossel, *Zur Kenntniss der Arsenwirkungen*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1875, Vol. V.

Frankel und Geppert, *Ueber den Einfluss der verminderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben auf den Eiweisszerfall im Tierkörper*, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1875.

Lo Monaco e Trambusti, *Le alterazioni degenerative e necrobiotiche nell'avvelenamento per fosforo*, Lo Sperimentale, A. 48.

Lindemann, *Ueber pathologische Fettbildung*, Ziegler's Beiträge, Vol. 25.

Carbone, *Sull'origine del grasso nei processi degenerativi*, Giorn. d. R. Acc. di Med. di Torino, 1896.

Cesaris Demel, *Della rapida comparsa del grasso negli infarti renali in rapporto ai bioblasti di Altmann*, Rendiconti dell'Acc. Reale delle Scienze di Torino, 1895.

Processi degenerativi del nucleo.

Yamagiwa, *Zellstudien an sich regenerirendem Sehnengewebe*, Virchow's Archiv, 1894, t. CXXXV, p. 308.

Cavazzani, *Delle alterazioni istologiche del simpatico nelle malattie infettive e nelle intossicazioni*, Rif. Med., 1894, A. 10, p. 158.

Steinhaus, *Die Morphologie der Milchabsonderung*, Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abth., 1892.

Kotsowsky, *Étude sur les modifications des cellules dans leur mort lente*, Arch. de Sc. Biol. de St. Pétersb., 1896, Vol. IV.

Albrecht und Schmaus, *Pathologie der Zelle*, Ergebnisse der allgem. Path., Anno III.

Schaffer, *Ueber Veränderung der Nervenzellen bei experimentellen chronischen Blei- Arsen- und Antimonvergiftungen*, Ungar. Arch. f. Med., t. II, 1893, p. 43.

Lubarsch, *Hyperplasie und Geschwülste*, Ergebnisse d. allg. Pathol., t. I, p. 2.a p. 289.

Pfitzner, *Zur pathologischen Anatomie des Zellkernes*, Virchow's Archiv, Volume 103.

Rabl, *Untersuchungen über die menschliche Oberhaut und ihre Anhangsgebilde mit besonderer Rücksicht auf die Verhornung*, Arch. f. mikr. Anat., 1896, Vol. 48.

Trambusti, *Contributo allo studio della fisio-patologia della cellula epatica*, Roma, 1896.

Schmaus und Albrecht, *Ueber Karyorrhexis*, Virchow's Arch., 1895, t. CXXXVIII,

Suppl. — *Nekrose und Nekrobiose* Ergebnisse d. allg. Path., 1895, Anno I, p. 2.ª, pag. 137.

Arnheim, *Koagulationsnekrose und Kernschwund*, Virchow's Archiv, t. CXX, p. 379.

Israel, *Ueber den Tod der Gewebe*, Berl. klin. Woch., 1894, t. XXXI, p. 257.

Processi degenerativi nelle cellule nervose.

Monti, *Sulla anatomia patologica degli elementi nervosi nei processi di embolismo sperimentale*, Boll. della Soc. medico-chirurg. di Pavia, Marzo 1895.

Nissl, *Ueber eine neue Untersuchungsmethode der Centralorgane speciell zur Feststellung der Lokalisation der Nervenzellen*, Centralbl. f. Nervenheilk. u. Psych., Vol. 17, 1894.

Marinesco, *Pathologie de la cellule nerveuse*, Rapport presenté au Congrès de Moscou, Paris, 1897. — *Ueber Veränderungen der Nerven und Rückenmarks nach Amputation*, Neurol. Centralbl., 1892.

Lugaro, *Nuovi dati e nuovi problemi nella patologia della cellula nervosa*, Riv. di Pat. nerv. e ment., Vol. I, 1896. — *Sulle alterazioni delle cellule nervose dei gangli spinali in seguito al taglio della branca periferica o centrale del loro prolungamento*, Riv. di Pat. nerv. e ment., Vol. I, 1896. — *Sulle alterazioni degli elementi nervosi negli avvelenamenti per arsenico e piombo.* — *Sulle alterazioni delle cellule nervose nell'ipertermia sperimentale*, Riv. di Pat. nerv. e ment., Vol. III, 1898.

Bethe, *Ueber die Neurofibrillen in den Ganglienzellen von Wirbelthieren und ihre Beziehungen zu den Golginetzen*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 55, 4, 1900.

Levi, *Sulla cariocinesi delle cellule nervose*, Riv. di pat. nerv. e ment., Vol. III, 1898.

Goldscheider und Flatau, *Weitere Beiträge zur Pathologie der Nervenzellen*, Fortschritte der Med., 1897.

Goldscheider, *Ueber den anatomischen Process im Anfangstadium der multiplen Sklerose*, Zeitschr. f. klin. Med., Vol. 30, 1896.

Sanarelli, *Sui processi di riparazione nel cervello e nel cervelletto*, Atti della R. Accademia dei Lincei, Serie IV, Vol. VII, 1890.

Processi degenerativi nelle fibre nervose.

Krause W., *Ueber aufsteigende und absteigende Nervendegeneration*, Dubois-Reymond'Arch., 1887. — *Zur Pathologie der motorischen Endflatten*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Vol. 33, 1883.

Wolberg, *Kritische und experimentelle Untersuchungen ueber die Nervennaht und Nervendegeneration*, Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1883.

Gluck, *Experimentelles zur Frage der Nervennaht und Nervenregeneration*, Virchow's Arch., Vol. 52.

Moeckenberg und Bethe, *Die Degeneration der markhaltigen Nervenfasern der Wirbelthiere unter hauptsächlicher Berücksichtigung des Verhaltens der Primitivfibrillen*, Arch. f. mikr. anat., Vol. 54, fasc. 2, 1899.

Gessler, *Untersuchungen über die letzen Endigungen der motorischen Nerven im quergestreiften Muskel und ihr Verhalten nach der Durchschneidung der Nervenstämme*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Vol. 33, 1883.

Baginsky, *Ueber das Verhalten von Nervenendorganen nach Durchschneidung der zugehörigen Nerven*, Virchow's Arch., Vol. 137, 1894.

Grigorieff, *Zur Kenntniss der Veränderungen des Rückenmarks beim Menschen nach Extremitätsamputationen*, Zeitschr. f. Heilk., Vol. 15, 1894.

Vassale, *Sulla differenza anatomo-patologica fra degenerazioni sistematiche primarie e secondarie del midollo spinale*, Vol. 22, fasc. 4, 1896.

Colasanti, *Ueber die Degeneration durchschnittener Nerven*, Arch. f. Anat. u. Phys. (Phys. Abth.), 1878.

Coen, *Ueber Heilung von Stichwunden des Gehirns*, Ziegler's Beiträge, Vol. II, 1888.

Eichhorst, *Ueber Nervendegeneration und Nervenregeneration*, Virchow's Archiv. Vol., LIX, 1894.

Erb, *Zur Pathologie und pathologischen Anatomie peripherer Paralysen*, Deutsch. f. klin. Arch. Med., Vol. 5, 1888.

Friedmann, *Ueber progressive Veränderungen der Ganglienzellen bei Entzündungen*, Arch. f. Psych., Vol. 19, 1888.

Tizzoni, *Sulla patologia del tessuto nervoso*, Arch. per le scienze mediche, Vol. III, 1878.

Neumann, *Ueber Degeneration und Regeneration gequetschter Nerven*, Arch. f. mikr. Anat., Vol. 18, 1880.

Degenerazione cerea.

Zenker, *Ueber die Veränderungen der quergestreiften Muskeln im Typhus abdominalis*, Leipzig, 1864.

Popoff, *Ueber die Veränderungen des Muskelgewebes bei einigen Infectionskrankheiten*, Virchw's Archiv, 1874, LXI.

Bottcher, *Virchow's Archiv*, Vol. XIII, p. 244.

Friedreich, *Ueber progressive Muskelatrophie*, Berlin, 1873.

Erb, *Bemerkungen über die segenannte wachsartige Degeneration der quergestreiften Muskelfaser*, Virchow's Arch., Vol. XLIII, 1868. — *Ueber die wachsartige Degeneration, etc.*, Deutsches Arch. f. Klin. Med., 1869, f. VI.

Friedler, *Virchow's Archiv*, Vol. XXV, p. 463.

Colberg, *Deutsche Klinik*, n. 19, 1864.

Hayem, *Altérations des muscles dans les fièvres*, Memoires de la Soc. de Biologie, Paris, 1866.

Labadie Lagrave, *Des complications du croup et de la diphtérie*, Thèse de Paris, 1866.

Rosembach, *Ueber Myocarditis diphtheritica*, Virchow's Arch., 1877, Vol. 70.

Herdelberg, *Zur Pathologie der quergestreiften Muskeln*, Arch. f. exp. Path. und Phar., Vol. 8, 1878.

Erbkam, *Beiträge zur Kenntniss der Degeneration und Regeneration von quergestreiften Muskeln nach Quetschung*, Virchow's Arch., Vol. 79.

Galeotti und Levi, *Beiträge zur Kenntniss der Regeneration der quergestreiften Muskelfasern*, Ziegler's Beiträge, 1893.

Martini, *Zur pathologischen Histologie der quergestreiften Muskeln*, Deut. Arch. f. klin. Med., Vol. IV.

Hoffmann, *Untersuchungen über die patologisch-anatomischen Veränderungen der Organe beim Abdominal Typhus*, Leipzig, 1869.

Beneke, *Zur Lehre von der hyalinen (wachsartigen) Degeneration der glatten Muskelfasern*, Virchow's Arch., Vol. XCIX, 1885.

Nesti, *Ricerche sperimentali sulle cause e sulla natura della degenerazione cerea nei muscoli volontari*, Lo Sperimentale, Anno XLVIII, fasc. 4.

CAPITOLO XI.

Infiltrazioni cellulari.

Infiltrazione grassosa; differenze tra infiltrazione e degenerazione; casi nei quali ha luogo una infiltrazione patologica; esiti della infiltrazione grassosa. Infiltrazione glicogenica; proprietà chimiche del glicogeno; reazioni microchimiche; il glicogeno negli organi normali; il glicogeno come espressione di un fatto patologico; degenerazione o infiltrazione glicogenica? Infiltrazione pigmentaria; infiltrazione con pigmenti ematici; infiltrazioni con pigmenti biliari; pigmenti di origine extraorganica; infiltrazione di sali minerali; inclusioni cellulari; immigrazione di leucociti; parassitismo intracellulare.

Per *infiltrazione* intendiamo l'introduzione nelle cellule di materiali formatisi al di fuori di esse. Già anche nella vita normale degli organismi esistono frequentissimi casi di infiltrazioni; altre infiltrazioni hanno invece un carattere espressamente patologico, e ciò per due ragioni:

o perchè il processo d'infiltrazione, sebbene avvenga in cellule che anche in condizioni fisiologiche lo subiscono, tuttavia si verifica in una misura molto maggiore che non nello stato normale;

ovvero perchè si producono infiltrazioni di sostanze che in condizioni normali le cellule stesse non contengono.

Del primo caso si può avere un esempio nel fegato della rana; le cellule epatiche contengono anche normalmente goccioline di grasso, giuntevi per un processo d'infiltrazione fisiologica, ma, in certe condizioni, il grasso che vi si introduce eccede la quantità normale: l'infiltrazione assume allora un carattere patologico e ne possono risultare conseguenze dannose per le cellule infiltrate.

Un esempio del secondo caso è la infiltrazione glicogenica dei leucociti, i quali normalmente non contengono glicogeno.

I fattori necessari a che si verifichi una infiltrazione sono in generale di due specie: da una parte la presenza delle sostanze infiltranti nell'ambiente delle cellule, dall'altra una serie di condizioni intrinseche alla cellula stessa, le quali in fondo consistono in una minore vitalità del protoplasma e in una diminuita resistenza a lasciarsi penetrare dalle sostanze disciolte che lo circondano.

Ricordiamo a questo proposito che le cellule esercitano continuamente questa capacità di difesa contro la penetrazione nel loro interno di sostanze incongrue, e che inoltre esse debbono in questa difesa spendere considerevoli energie, come per esempio quando esse devono controbilanciare le forze osmotiche e opporsi a che l'equilibrio osmotico si stabilisca.

Ora è facile persuadersi che nei casi di diminuita vitalità delle cellule anche questi poteri di difesa diminuiscono e le cellule soggiacciono alle leggi

fisiche della imbibizione e della diffusione delle sostanze sciolte nei liquidi ambienti.

Un tal fatto si può osservare assai bene negli epitelii vibratili esaminati a fresco in soluzioni coloranti: fino a che gli epiteli stessi conservano la loro perfetta vitalità, il che è dimostrato da un vivace movimento delle ciglia, non avviene la penetrazione della sostanza colorante; più tardi, contemporaneamente e nella stessa misura con cui diminuiscono i movimenti delle ciglia, comincia la colorazione.

Talvolta la presenza della sostanza infiltrante stessa nei liquidi dell'ambiente è causa della sofferenza delle cellule e produce una diminuzione della loro resistenza di fronte alle sostanze che tendono ad infiltrarvisi.

Così avviene quando nelle esperienze sopraccennate con gli epiteli vibratili si usino sostanze coloranti dotate di potere tossico. Allora la morte e la colorazione di queste cellule avvengono ancor più rapidamente.

Le conseguenze della infiltrazione per riguardo alla vita delle cellule possono essere di diversa natura.

Talvolta la cellula non sembra soffrire molto per la presenza dei materiali estranei infiltrati, e seguita a svolgere le sue capacità funzionali; talvolta, sia per la quantità sia per la qualità dei materiali infiltrati, le cellule possono andare incontro a disturbi notevoli del metabolismo, ed allora, insieme colla diminuzione o colla sospensione della funzionalità, insorgono nel protoplasma dei veri fatti degenerativi.

Altre volte probabilmente i primi a stabilirsi nella cellula sono i fatti degenerativi, che producono allora quella diminuzione di resistenza, di cui sono poi conseguenza i processi di infiltrazione.

Così, sia in un modo sia nell'altro, i processi degenerativi e di infiltrazione si associano frequentemente e nella maggior parte dei casi riesce impossibile stabilire fin dove arrivi l'un processo e fin dove arrivi l'altro, ed anche talvolta è impossibile riconoscere se, data la presenza d'una sostanza estranea in una cellula, essa vi si trovi in conseguenza di un vero fatto degenerativo o di un processo d'infiltrazione. Da qui si comprende come ancor si discuta se si tratti di infiltrazione o di degenerazione per riguardo ai fenomeni morbosi di cui adesso ci occupiamo.

A. — Infiltrazione grassosa.

Virchow distinse per il primo la infiltrazione grassosa dalla degenerazione, e dopo lui tutti gli autori che si sono occupati della presenza del grasso nelle cellule, quale fatto patologico, hanno conservato questa distinzione. Fra tali autori citeremo Ziegler, Podwissotzky, Lukianow, ecc.

Le questioni sulla infiltrazione grassa patologica si riconnettono con quelle che si dibattono intorno all' infiltrazione come fatto fisiologico, quale si verifica in certi tessuti speciali e che ha per fine di conservare, come elemento nutritivo di riserva, il grasso introdotto con gli alimenti (fig. 102).

Il grasso entrato nel sangue subisce, come dimostrano certe esperienze di Cohnstein e Michaelis, una particolare trasformazione, per cui si riduce in uno stato tale che l'etere non può più estrarlo. In tal modo giunge alle cellule che debbono subire l'infiltrazione, e, penetrato nel loro citoplasma,

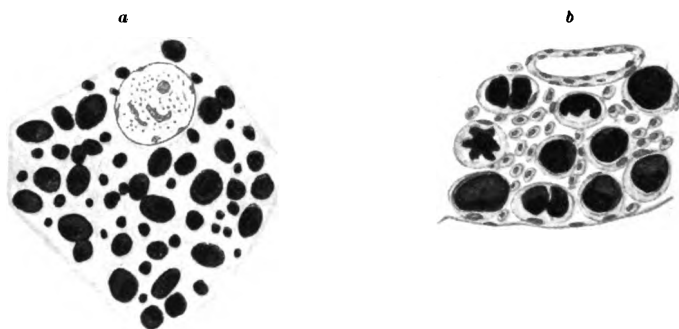



Fig. 102. — *Infiltrazione grassosa*: a) di una cellula epatica di *Spelerpes* ibernante: b) del corpo grasso della rana (disegno originale).

viene di nuovo trasformato in grasso neutro per una attività speciale del protoplasma cellulare stesso.

Nella infiltrazione grassosa patologica i grassi hanno talvolta un'origine normale, altre volte provengono da una decomposizione di materiali proteici appartenenti all'organismo malato (infiltrazione grassa nell'avvelenamento per fosforo). Trasportati poi dal sangue, sia allo stato di goccioline piccolissime (emulsione), sia saponificati, entrano anche nelle cellule di tessuti che normalmente ne contengono, mediante il processo a cui ora abbiamo accennato. Secondo alcuni nella infiltrazione grassa le cellule non perdono la loro capacità funzionale, e a tal proposito ricordiamo che Virchow asserisce che il fegato infiltrato di grasso seguita a secernere benissimo la bile. Hansemann dice d'aver constatata una perfetta integrità nelle cellule di reni con infiltrazione grassosa. Ziegler invece afferma che le capacità funzionali delle cellule infiltrate sono diminuite e il fatto stesso della infiltrazione è una conseguenza di pregresse alterazioni nella cellula. A questo proposito notiamo come il cuore infiltrato di grasso, sebbene certamente non degenerato, compia con più difficoltà la sua funzione motoria.

I. — *Differenze tra infiltrazione e degenerazione.*

Molti autori han ricercate le differenze che possono sussistere tra i due processi di infiltrazione e di degenerazione grassosa, e come la questione ha una certa importanza, crediamo opportuno di esporre qui le principali considerazioni in proposito. Le ricerche chimiche di Perls e poi quelle di Böttcher, di Hösslin e di Krehl hanno servito a stabilire i rapporti tra il contenuto in grasso (estratto mediante l'etere), le parti proteiche e l'acqua degli organi normali, degenerati, od infiltrati di grasso (cfr. la tabella a pag. 363).

Lukianow, tenendo conto di questi resultati, giunge alle conclusioni seguenti:

1.° il fegato che ha subito l'infiltrazione grassosa contiene più grasso che il fegato normale e che il fegato colpito da degenerazione grassa;

2.° il contenuto in acqua diminuisce nell'infiltrazione;

3.° la quantità di materiali solidi costituenti il tessuto e privi di grasso diminuisce sempre, ma meno nella infiltrazione che nella degenerazione.

Da tutto ciò si può trarre la conclusione generale, che nella infiltrazione grassosa l'acqua è scacciata dal grasso, mentre nella degenerazione il grasso sostituisce le sostanze proteiche.

Notiamo come questo schema di Lukianow corrisponda perfettamente, per questo caso speciale del grasso, alle idee che sopra abbiamo espresso a proposito dei processi degenerativi e d'infiltrazione in genere.

Morfologicamente assai poco significanti sono le differenze tra un processo e l'altro: in generale si dice che nella infiltrazione il grasso appare nelle cellule sotto forma di goccie più grosse che non nella degenerazione; che nel primo caso le dimensioni delle singole goccie variano entro limiti piuttosto ristretti, mentre nelle degenerazioni si possono sempre trovare goccioline estremamente piccole, accanto a goccie assai più grandi. Tuttavia questi criterii differenziali sono poco esatti e non del tutto soddisfacenti. Secondo Lubarsch e Hansemann una differenza essenziale si ha in questo, che nelle cellule degenerate si possono vedere sempre alterazioni nel citoplasma non occupato dal grasso e specialmente nel nucleo, mentre nei casi di infiltrazione questi elementi non sono affatto alterati, ed estraendo il grasso mediante un adatto solvente, le cellule appaiono come normali.

Recentemente il Lindemann ha suggerito un metodo ingegnoso per distinguere il grasso proveniente da infiltrazione e quello formatosi per un processo degenerativo entro le cellule. Questo metodo sarebbe basato sulla proprietà che, come Daddi ha dimostrato, posseggono i grassi di colorarsi stabilmente col rosso Sudan. Nutrendo degli animali (cani, rane) con grasso colorato mediante queste sostanze, il grasso va ad infiltrare i tessuti, pur

conservando il colorito rosso acquistato, e così esso si potrebbe distinguere dal grasso formatosi entro le cellule per un processo degenerativo, grasso che naturalmente non sarebbe colorato in rosso.

II. — *Casi nei quali ha luogo una infiltrazione patologica.*

Passiamo ad esaminare i casi nei quali ha luogo una infiltrazione patologica. I fattori che determinano un tale processo sono diversi: da una parte abbiamo alcune anormalità del ricambio, che consistono specialmente in un maggiore assorbimento di grassi per parte dell'organismo e in una minore capacità di bruciare questi grassi; dall'altra vi sono da considerare certi stati di diminuita resistenza di quelle cellule che vanno incontro alla infiltrazione. È facile comprendere come in certe intossicazioni si verifichino tutte due queste condizioni.

Nella polisarcia, che va considerata appunto come una malattia del ricambio materiale, si ha un accumulo straordinario di grasso nei tessuti che anche normalmente ne contengono e di più una infiltrazione anche in cellule di organi che fisiologicamente ne sono privi, come nelle fibre muscolari del cuore, nelle cellule renali, ecc. Le cause della polisarcia sono affatto sconosciute. Sappiamo soltanto che questa è una malattia costituzionale, che ha sovente un'origine ereditaria. La castrazione predispone alla obesità; noi non sappiamo però quale influenza esercitino gli organi genitali sul ricambio dei vari tessuti, benchè sia innegabile che questa influenza esiste. Secondo Hansemann nel diabete mellito si hanno pure considerevoli infiltrazioni grassose in vari organi, e a questo proposito ricorderemo anche che Rosenfeld e Lindemann osservarono una considerevole infiltrazione nel fegato di animali trattati con florizina, la quale sostanza produce, come è noto, una glicosuria più o meno transitoria.

Nelle malattie accompagnate da una diminuzione della funzione respiratoria, nelle quali cioè vi è una minore combustione di grassi, si può riscontrare la infiltrazione grassosa, e così appunto avviene in certe malattie polmonari (enfisema, tubercolosi).

Altre volte la diminuzione dell'attività d'un organo (che, come è noto, importa una diminuzione del metabolismo nell'organo stesso) è causa di una locale infiltrazione grassosa; allora questa è limitata al tessuto interstiziale, mentre gli elementi essenziali subiscono un processo di atrofia. Così in un muscolo rimasto per molto tempo inattivo, si può vedere l'accrescimento e l'ingrassamento del connettivo interstiziale e l'atrofia delle fibre muscolari. Un fatto analogo è stato riscontrato anche nel pancreas.

Finalmente in certe intossicazioni croniche si ha una infiltrazione grassosa (che del resto sovente è accompagnata anche da fatti degenerativi): così

nell'alcoolismo cronico, negli avvelenamenti lenti con arsenico, con fosforo e con bismuto.

Come fatti di infiltrazione grassosa, limitata a ristretti territori cellulari, ricorderemo le osservazioni di Ackermann sui reni di donne morte per eclampsia. Egli vide formarsi emboli grassosi nei vasi più sottili, e gli epiteli renali infiltrarsi di grasso all'intorno dei vasi occlusi dal grasso. Un fatto analogo fu sperimentalmente riprodotto da Benecke, che constatò infiltrazioni grasse nelle cellule circondanti emboli, prodotti con l'iniezione endovenosa di sostanze grasse. Anche Ribbert osservò infiltrazione grassa delle fibre muscolari del cuore in corrispondenza di emboli grassosi. Probabilmente in questi casi le cellule subiscono l'infiltrazione, perchè sono in parte alterate nella loro nutrizione, in conseguenza dei disturbi circolatori, dipendenti dall'embolia.

III. — *Esiti della infiltrazione grassosa.*

L'infiltrazione grassosa, se non è accompagnata da fatti degenerativi, può sparire totalmente, quando cessino le cause che l'hanno prodotta, e si ha allora una *restitutio ad integrum* delle cellule infiltrate. Allora il grasso viene riassorbito con un meccanismo probabilmente analogo a quello che si verifica nella utilizzazione del grasso immagazzinato per riserva; cioè le gocciole di grasso vengono disciolte per un processo di saponificazione ed i composti che ne risultano fuoriescono dalle cellule passando nei liquidi interstiziali. Morfologicamente questo processo si può seguire nei suoi vari stadi, prendendo in esame le cellule del fegato degli anfibi alla fine della ibernazione, o il corpo grasso delle rane lasciate digiune.

B. — Infiltrazione glicogenica.

Il glicogeno è uno speciale idrato di carbonio che si forma negli organismi animali. Sono note a questo proposito le classiche esperienze di Claude Bernard, alle quali seguirono una infinità di lavori che dimostrarono il valore di questa sostanza nel ricambio materiale degli animali e che posero in luce come varia la produzione del glicogeno durante certi stati morbosi.

I. — *Proprietà chimiche del glicogeno.*

Il glicogeno è un polisaccaride che ha grandissima somiglianza con l'eritrodestrina, dalla quale forse non si distingue che per la sua origine animale. Si presenta come una polvere amorfa, bianca, inodora, insolubile nell'alcool e nell'etere. Gli enzimi diastatici lo trasformano in maltosio o

glucosio e la trasformazione in glucosio avviene anche per acidi minerali diluiti.

Il glicogeno è in generale assai solubile in acqua, tuttavia esistono differenze di solubilità (riscontrate da Ehrlich, da Langhans, da Lubarsch) tra i glicogeni provenienti da diversi tessuti normali e patologici. Facilmente solubile è il glicogeno del fegato, dei reni diabetici, dei corpuscoli del pus, dei sarcomi delle ossa, dei tumori del testicolo, dei muscoli; difficilmente solubile (secondo Ehrlich anzi insolubile affatto) quello delle cartilagini e degli epiteli stratificati. Secondo alcuni queste differenze di solubilità dipendono da diversità nella costituzione chimica dei vari glicogeni, secondo altri invece dalla fissità con cui il glicogeno è trattenuto dai differenti protoplasmi cellulari.

II. — *Reazioni microchimiche.*

Il glicogeno dà una reazione caratteristica con il jodo, colorandosi con esso in rosso-bruno. Differisce dalla sostanza amiloide in quanto che dal rosso-bruno non passa al violetto per aggiunta di acido solforico. La reazione avviene soltanto se si adopera una soluzione jodo-jodurata, mentre secondo Best la semplice tintura acquosa di jodo non dà colorazione.

Ehrlich adopera per la dimostrazione del glicogeno il liquido di Lugol, aggiungendovi una notevole quantità di gomma; Langhans propone una miscela di carminio, di tintura alcoolica di jodo e di olio d'origano; Lubarsch una doppia colorazione con jodo e ematossilina. Questi ultimi metodi hanno per scopo di colorare anche il tessuto, a fine di veder bene le relazioni che esistono tra le masse di glicogeno e i costituenti normali delle cellule.

Con i colori di anilina non si hanno in genere reazioni speciali, il che è anche un mezzo per distinguere il glicogeno dalla sostanza amiloide. Tuttavia Czerny dice di aver ottenuto la reazione del metilvioletto in leucociti contenenti glicogeno e provenienti da focolai di suppurazione, provocati mediante la trementina.

Finalmente un ultimo carattere dei granuli glicogenici è che essi si distruggono allorchè le cellule che li contengono vengano trattate con la saliva diluita.

III. — *Il glicogeno negli organi normali.*

Con diversi metodi chimici si è riusciti a dimostrare la presenza del glicogeno, in quantità maggiori o minori, in tutti gli organi degli animali superiori, ad eccezione del sistema nervoso, delle mammelle e del periostio. Col microscopio soltanto in pochi casi si riuscì a dimostrare la presenza di questa sostanza, e cioè nel fegato, nei muscoli, nelle anse di Henle dei reni (Ehrlich), negli epiteli stratificati e nelle cartilagini, nell'utero (Langhans). Negli embrioni è più facile tale dimostrazione, e vi si vedono notevoli quantità di glicogeno, localizzate specialmente nell'intestino e nei reni e più tardi poi anche nel fegato.

IV. — *Il glicogeno come espressione di un fatto patologico.*

Conformemente a quanto abbiamo detto per i grassi, l'esame del contenuto in glicogeno di un tessuto può rivelarci un fatto morboso, o perchè si ritrovi il glicogeno stesso in quantità sovrabbondanti in organi che normalmente ne contengono mediocri o piccole quantità; ovvero allorchè si ritrovi questa sostanza in cellule che normalmente ne sono sprovviste. Per ultimo dovremo considerare anche la presenza del glicogeno in tessuti di natura schiettamente patologica (tumori).

a) La quantità del *glicogeno esistente in organi che normalmente ne contengono* può essere aumentata come fatto patologico nei casi seguenti:

nel sangue in seguito a glicoemia o peptonemia;
nei leucociti del pus e dei focolai flogistici:
negli epiteli renali in casi di diabete.

Nel sangue il glicogeno può trovarsi disciolto nel plasma o nei leucociti (Hoppe-Seyler). Nei leucociti normali solo eccezionalmente se ne possono dimostrare piccolissime granulazioni (Trambusti). Nel diabete spontaneo (Gabritschewsky) (quando la quantità dello zucchero nel sangue è il doppio o il triplo della norma) o sperimentale si è visto accumularsi in quantità il glicogeno nel citoplasma dei corpuscoli bianchi. Oltre che nel diabete, anche in altri stati morbosi si ha l'infiltrazione glicogenica dei leucociti; Gabritschewsky ritrovò questa in due casi di leucemia, e Czerny in bambini atrofici e anemici, come pure in altri casi di disturbi profondi del ricambio. Sperimentalmente Czerny provocò lo stesso fatto nei cani, producendo in essi disturbi respiratori, anemie e suppurazioni.

In quasi tutti i prodotti suppurativi, provocati sia da streptococchi, da stafilococchi o da altri bacteri, sia da sostanze sterili (trementina); nel pus da gonococco, nello sputo dei tisici, nell'urina purulenta, nei focolai erisipelatosi si trovano corpuscoli purulenti carichi di glicogeno (Ehrlich). In certi focolai infiammatori pure si sono viste cellule emigranti infiltrate da questa sostanza. Secondo Langhans va considerata come un fatto caratteristico delle formazioni tubercolari e sifilitiche la mancanza di glicogeno nei leucociti.

Ehrlich fu il primo ad osservare che i reni dei diabetici contengono una quantità di glicogeno assai maggiore del normale; questo fatto fu confermato da Ebstein, da Pisenti, da Obici e dalle ricerche chimiche di Landmayer, che estrasse da 100 gr. di siero di un diabetico gr. 0,1158 di glicogeno. Nei reni dei diabetici, osservati al microscopio, il glicogeno si vede specialmente localizzato nella zona limitante, infiltrato negli epiteli delle anse, i quali appaiono più refrangenti, vitrei, rigonfi. Analoghi reperti si ebbero nel diabete sperimentale provocato mediante florizina o mediante

estirpazione del plesso celiaco; in questo ultimo caso Trambusti, a cui si debbono tali esperienze, vide accumularsi il glicogeno specialmente nei canalicoli contorti e nelle pareti delle piccole vene ed arterie.

b) Presenza del glicogeno in organi che normalmente non ne contengono. — Come si è già accennato, i centri nervosi normalmente non contengono glicogeno; ma Paschutin e Abeles constatarono la presenza di questa sostanza nel cervello di individui morti per coma diabetico. Abeles, avendo riscontrato un parallelismo costante tra coma e presenza di glicogeno, suppose che vi sia fra questi due fatti un nesso di causalità, che cioè il coma si abbia appunto perchè nelle cellule nervose della corteccia, in seguito alla infiltrazione glicogenica subita, sia impedito il normale esplicarsi delle loro funzionalità.

c) Il glicogeno in tessuti patologici neoformati. — Le prime osservazioni su questo proposito si devono a Neumann, il quale scoperse il glicogeno in certi encondromi. Dopo di lui le osservazioni più numerose su tal proposito si devono a Langhans e a Lubarsch. Il primo di questi autori affermò che la presenza del glicogeno è un reperto quasi costante nei tumori del testicolo, mentre nei tumori degli altri organi tale fatto è più raro. Lubarsch in 480 tumori ritrovò il glicogeno, mediante l'osservazione microscopica, in 62 casi soltanto.

Nei tumori che si originano da tessuti, normalmente contenenti notevoli quantità di glicogeno, e cioè nei rabdomiomi e negli encondromi, si trovano sempre grandi quantità di glicogeno, disposto in zolle rotonde o stellate entro le cellule (Langhans), e Lubarsch dice che è sorprendente la quantità del glicogeno che si trova nelle cellule dei cosidetti tumori *ipernefroidi* del rene, cioè in quei tumori che si debbono considerare come derivati da germi renali aberranti.

È anche importante il reperto della presenza del glicogeno in tumori sorti da organi che normalmente non ne contegono. Così Lubarsch dimostrò il glicogeno in sarcomi perivascolari del periostio e in un carcinoma dell'antro di Igmoro, mentre nè periostio nè mucosa nasale contengono glicogeno in condizioni normali.

Si è anche voluto stabilire un certo nesso tra presenza del glicogeno e malignità dei tumori, e si è detto che, mentre i tumori benigni ne sono generalmente privi (fibromi, lipomi, mixomi, osteomi, angiomi, leiomiomi), quelli maligni ne contengono con una certa frequenza. Farebbero eccezione gli adenomi che, sebbene maligni, secondo Lubarsch non contengono mai il glicogeno.

Riguardo alla *morfologia della infiltrazione glicogenica* diremo che il glicogeno si presenta in granuli o in masse di forme semilunari o stellate, le quali il più spesso stanno vicino al nucleo. Non usando la soluzione jodo-

jodurata, questi elementi passano inosservati come granuli albuminoidi, ma sotto l'azione del jodo essi divengono rosso-bruni e sono facilmente riconoscibili. Talvolta stanno ammassati in gran quantità nelle cellule le quali prendono allora il colorito rosso-bruno nella loro totalità. Trattando tali cellule, che non abbiano subito la reazione del jodo, con acqua calda o meglio con un po' di saliva, questi granuli spariscono e al loro posto ricompare il protoplasma, giacchè in generale le cellule infiltrate da glicogeno non mostrano alterazioni.

Frerichs ed Ehrlich credono che il glicogeno abbisogni per poter infiltrare le cellule di uno speciale veicolo; i granuli a cui ora abbiamo accennato avrebbero una impalcatura costituita di elementi proteici, e il glicogeno semplicemente imbeverebbe questi granuli così costituiti.

Secondo altri il glicogeno, durante la vita delle cellule, infiltrerebbe uniformemente tutto il protoplasma cellulare (nelle fibre muscolari infiltrerebbe solo il sarcoplasma) e soltanto dopo la morte esso comparirebbe in granuli, in sfere o in zolle irregolari che possederebbero sempre una trama proteica derivante del protoplasma.

V. — *Degenerazione o infiltrazione glicogenica?*

Dopo aver esposto i principali fatti che si riferiscono alla presenza del glicogeno come fenomeno morboso, possiamo trattare la questione più importante che ad essi si riferisce: *l'origine del glicogeno* è intracellulare o extracellulare?; il glicogeno si produce nella cellula stessa in cui si trova, per una degenerazione del protoplasma di questa o vi è penetrato dall'esterno?; e nel caso che si tratti di una infiltrazione, entra il glicogeno nelle cellule come tale, o sotto un'altra forma?

Le ricerche di Naunyn sui polli nutriti con sola carne e che pure mostravano notevoli quantità di glicogeno, quelle analoghe di von Mering sui cani e quelle finalmente di Claude Bernard, che ricavò il glicogeno da larve di mosche, nutrite con bianco d'uovo che non contiene glicogeno, dimostrerebbero che può prodursi glicogeno per un processo di trasformazione di materiali proteici; questo sarebbe un argomento in favore della ipotesi che si tratti di una degenerazione. Inoltre il glicogeno fu trovato in cellule di tumori, le quali mostravano un deperimento generale e caratteri di degenerazione spiccati.

D'altra parte gli argomenti in favore dell'ipotesi dell'infiltrazione sono i seguenti.

La *infiltrazione glicogenica* si presenta specialmente in casi di glucosemia; ora è noto che il glucosio può rappresentare uno stato iniziale nella forma-

zione del glicogeno, in quanto che è dimostrato che moltissime cellule sono capaci di formare per sintesi il glicogeno dal glucosio. È quindi naturale ammettere che le cellule subiscano infiltrazioni di glucosio e che poi entro il loro citoplasma questo glucosio si cambi in glicogeno (Strümpell). Del resto è stato ritrovato nel sangue anche il glicogeno stesso.

Secondo Bert la presenza di goccie di glicogeno in una cellula non è un fenomeno degenerativo, poichè egli ha visto che queste goccie non avevano influenza sul decorso normale del processo cariocinetico: che le cellule che presentavano glicogeno apparivano sempre normali, mentre, nello stesso tessuto, alcuni focolai di elementi cellulari alterati o necrotizzati non mostravano la minima traccia di glicogeno.

Infine è stata osservata la presenza del glicogeno contemporaneamente e nello stesso modo che la presenza di pigmenti di natura sicuramente ematogena, in modo da far concludere che i due processi fossero decorsi parallelamente e nello stesso modo.

Per queste e per altre ragioni, e specialmente per la mancanza di fatti che dimostrino in modo diretto la trasformazione del protoplasma cellulare in glicogeno, ci sembra più ammissibile che, quando si trova glicogeno in una cellula, si tratti sempre di infiltrazione.

In ogni modo in questo processo d'infiltrazione bisogna distinguere due casi: talvolta esso avviene in cellule deperite (leucociti di focolai suppurativi, corpuscoli del sangue di bambini rachitici e di individui leucemici) ed allora è la espressione di una diminuita resistenza di queste cellule: talvolta è la conseguenza di una intensificazione del metabolismo delle cellule in dipendenza di stimoli che eccitano un tessuto ad un vivace ed insolito accrescimento. Infatti, come si è visto, è frequente la presenza di un'abbondante quantità di glicogeno nei tessuti embrionali e nei tessuti in neoformazione (tumori). In questo caso l'assunzione del glicogeno (o di glucosio) per parte delle cellule si potrebbe spiegare come una tendenza ad incorporare rapidamente abbondanti materiali di risparmio e nutritizi, necessari per gli attivi processi di sintesi, che sono richiesti dalle condizioni di accrescimento del tessuto.

C. — Infiltrazione pigmentaria.

In questo capitolo prenderemo in considerazione casi di infiltrazione assai diversi tra loro per la natura delle sostanze infiltranti; sostanze le quali non hanno di comune altro che la particolarità di essere colorate e di tingere quindi i tessuti che esse vanno ad infiltrare.

I. — *Infiltrazione con pigmenti ematici.*

Allorchè si ha una copiosa distruzione di corpuscoli rossi, l'emoglobina liberata da essi può andare ad infiltrare le cellule di vari organi. Ma l'emoglobina non è capace di produrre una pigmentazione durevole; essa subisce entro le cellule stesse, o anche negli spazi intercellulari, varie trasformazioni chimiche e dà origine a certe sostanze colorate, insolubili nei liquidi dell' organismo, delle quali le principali sono la *ematoidina* e l' *emosiderina* [1]).

L'ematoidina *non contiene ferro*; essa si trova nelle cellule quasi sempre in uno stato cristallino (aghi sottili o romboedri sghembi): eccezionalmente si presenta in forma di granuli. L'ematoidina si forma allorchè il sangue stravasa in un tessuto morto, e, secondo Recklinghausen, la formazione della ematoidina si deve ad un complicato processo fermentativo.

L'emosiderina, studiata per la prima volta da Neumann, contiene ferro, e dà sempre in modo evidente sia la reazione del bleu di Prussia (Perls), sia quella di Quincke con il solfuro ammonico. Secondo Schmidt, queste reazioni non mancano mai nei pigmenti contenenti ferro. L'emosiderina si ritrova nelle cellule sotto forma di granuli o di zolle brune o nere; mai assume aspetto cristallino. Essa si produce soltanto allorchè il sangue stravasa in un tessuto rimasto vivente e, secondo Langhans, vi è sempre bisogno delle attività biologiche delle cellule perchè la emoglobina si trasformi in emosiderina.

Nondimeno questa opinione non è da tutti condivisa, e si crede anche alla possibilità di una formazione *extracellulare* della emosiderina. In condizioni fisiologiche si trova emosiderina in quegli organi, in cui si verifica distruzione di corpuscoli rossi (milza, fegato, midollo delle ossa), ed allora in genere si può osservare sotto forma di granuli entro leucociti, quale prodotto ultimo della digestione fagocitaria di frammenti di corpuscoli rossi.

1. — *Pigmentazioni locali.*

Si hanno queste in luoghi dove sia avvenuta una circoscritta distruzione di corpuscoli rossi stravasati, e quindi nei focolai emorragici, nei focolai infiammatori con essudato emorragico, negli infarti, nei trombi, ecc. All'intorno di questi focolai si vedono cellule contenenti promiscuamente granuli di emosiderina e cristalli di ematoidina; in genere sono i leucociti che mostrano una maggior quantità di questi elementi, assunti probabilmente per una attitudine fagocitaria. Zeller e Arnold descrissero un caso di eri-

---

[1]) *αἷμα* = sangue; *σίδηρος* = ferro.

sipela che condusse a morte una donna, dopo che si erano prodotti in essa 650 ascessi, e nel punto occupato da ogni ascesso si aveva una intensa pigmentazione. All'esame microscopico si constatò che il pigmento si era attaccato alle fibre connettivali ed elastiche, alle cellule grasse, agli elementi della rete malpighiana, agli elementi delle pareti vasali. Il pigmento era in parte disciolto e infiltrava uniformemente questi vari elementi, in parte aveva l'aspetto di granuli.

Un'altra pigmentazione locale è stata osservata da Kretz in molti fegati cirrotici, e consiste nella deposizione di granuli di emosiderina entro le cellule epatiche e nel connettivo interstiziale. Secondo Kretz sono le cellule epatiche che si ammalano, prima ancora che si abbia la proliferazione del connettivo; queste cellule, già alterate, distruggono attivamente i corpuscoli rossi e così si ha la formazione di emosiderina.

2. — *Pigmentazioni generali.*

Si hanno in genere allorchè, per cause che agiscono su tutta la massa sanguigna, si verifica una distruzione dei corpuscoli rossi in tutto il sistema circolatorio.

a) *Emocromatosi* (Recklinghausen). — L'emocromatosi si produce in generale in casi di alterazioni del ricambio (stati cachettici) e si crede che provenga da diffuse emorragie capillari o da diapedesi dei corpuscoli rossi. Talvolta è l'espressione di una diatesi emorragica. Si manifesta con una pigmentazione ocracea del fegato, dalle ghiandole linfatiche, della guaina dei grossi vasi e del tessuto grasso, pigmentazione dovuta alla deposizione di granuli di emosiderina entro le cellule di questi organi o negli spazi intercellulari.

Recentemente Foà ha descritto due casi di emocromatosi, proveniente dalle capsule surrenali. Nel fegato, nel pancreas, nella milza, nel midollo delle ossa, nei gangli linfatici trovò un forte accumulo di cellule sovraccariche di frammenti di globuli rossi o di blocchi di pigmento, contenente ferro, color giallo bruno. Questi non stavano solo nelle cellule del connettivo interstiziale, ma anche negli elementi parenchimatosi di tutti gli organi suddetti. Le cellule muscolari del cuore erano tutte coperte di granulazioni pigmentarie.

Che le ghiandole surrenali abbiano una certa parte nei processi di infiltrazione pigmentaria è stato sperimentalmente dimostrato da Carnot, il quale, iniettando delle sospensioni di pigmento dell'occhio o di melanosarcomi sotto la pelle o nel peritoneo di cani, vide, oltre semplici deposizioni delle sostanze iniettate nel fegato, nella milza e nei polmoni, speciali alterazioni delle capsule surrenali: in una di queste potè osservare una zona

superficiale assai degenerata, una media nella quale esistevano cellule sovracariche di pigmento, ma in via di sfacelo, e finalmente una zona interna di elementi normali in parte pigmentati, ma in parte anche decolorati del tutto. Carnot ammette che la presenza del pigmento abbia stimolato le cellule delle capsule surrenali ad una esagerazione della loro funzione normale (che sarebbe appunto quella di distruggere i pigmenti) e che per questo lavoro eccessivo le cellule delle capsule siano poi andate incontro a processi degenerativi.

Estese e particolari pigmentazioni di questo genere si hanno anche nel *morbo di Addison*, malattia che principalmente dipende da lesioni delle capsule surrenali.

b) *Siderosi.* — Questa forma di pigmentazione generalizzata fu descritta da Quincke in casi di anemia perniciosa e di pletora artificiale. Fu ottenuta sperimentalmente dal Biondi mediante intossicazione con *toluendiamina*, una sostanza che produce una gravissima distruzione di corpuscoli rossi. Biondi afferma che la riduzione della emoglobina in emosiderina avviene solo nel fegato, e che i granuli di emosiderina, assunti dai leucociti, vengono col mezzo di questi trasportati in vari organi e in ispecie nella milza e nel midollo delle ossa.

c) *Icterus neonatorum.* — Anche questa pigmentazione generalizzata consiste in una infiltrazione ematogena (Neumann). Si tratta di cristalli di ematoidina deposti specialmente nelle cellule del tessuto grasso e negli interstizi connettivali di molti tessuti. Nei reni si hanno veri infarti di questi pigmenti. Inoltre se ne trova una notevole quantità nel sangue e nell'urina. Secondo Neumann in questi casi la separazione di cristalli di ematoidina prosegue anche dopo la morte dell'individuo a spese di un'altra sostanza colorante disciolta nel sangue e nei liquidi organici.

II. — *Infiltrazioni con pigmenti biliari.*

Come è noto nella bile esistono quattro sostanze coloranti: la *bilirubina*, la *bilifuxina*, la *bilirerdina* e la *biliprasina*. Una infiltrazione fisiologica di questi pigmenti si trova frequentemente nelle cellule connettivali o stellate del fegato: queste cellule mostrano numerosi granuli colorati che sono appunto prodotti da un'infiltrazione.

Allorchè poi la bile, per una occlusione dei condotti di sbocco ristagna nel fegato, passa sovente nel sangue e, per mezzo del sangue, i suoi pigmenti vengono trasportati in diversi organi che così ne rimangono infiltrati. Si ha allora l'*itterizia* che è appunto caratterizzata da una colorazione della pelle per parte dei pigmenti biliari.

Solo allorchè la quantità dei pigmenti biliari che ristagnano nel sangue

è considerevole si ha la infiltrazione delle cellule parenchimali degli organi (chè altrimenti i detti pigmenti restano negli interstizi dei tessuti) ed allora si vedono dei granuli colorati occupare il citoplasma in vicinanza del nucleo. Talvolta vi si ritrovano dei veri e propri cristalli di questi pigmenti biliari, e specialmente si possono osservare tavolette romboidali di bilirubina nelle cellule dei canalicoli renali.

Szutinscki ha recentemente descritto il processo di infiltrazione pigmentaria che avviene nelle cellule epatiche, per ristagno di materiali biliari, dopo la legatura del coledoco. È noto, specialmente per le ricerche di Nauwerk, di Pfeiffer e di Hering, che nella cellula epatica esiste un sistema di vacuoli e di canalicoli (che si possono mettere assai bene in evidenza col metodo di Golgi) comunicanti con i capillari biliari. Ora la bile, ristagnando nei vasi biliari, è spinta a rientrare nei canalicoli intracellulari ed ivi rimane, formando concrezioni di varia forma entro le cellule ed imbevendo poi il protoplasma stesso, che per ciò e per la compressione va poi incontro a processi degenerativi e di atrofia.

Per mettere bene in evidenza questi pigmenti biliari si usa la reazione di Gmelin, modificata secondo Löwit per gli usi istologici che ora ci interessano.

Il Löwit consiglia di non fissare i tessuti, ma di osservarli a fresco o soltanto dopo macerazione nel liquido di Pacini. Si aggiunge poi il reattivo di Gmelin (acido nitroso nitrico) e si osservano gli elementi dissociati, includendoli in glicerina addizionata di acido salicilico. Come quando questa reazione si pratica macroscopicamente, le parti pigmentate si colorano in un bel verde, che poi passa al rosso e finalmente al giallo-bruno.

III. — *Pigmenti di origine extraorganica.*

Si tratta di sostanze colorate di differentissima natura, assolutamente estranee all'organismo, le quali, incorporate in un modo qualsiasi, ma più spesso con gli atti inspiratori, si vanno a depositare nei tessuti di vari organi.

In questi casi assai raramente si tratta di vere infiltrazioni cellulari, poichè queste polveri restano in generale negli interstizi o sono trasportate dai leucociti che le hanno incorporate per fagocitosi.

a) *Antracosi.* — È una pigmentazione che si ritrova nei polmoni di tutti i cadaveri ed è dovuta a particelle sottilissime di carbone, introdotte con l'aria inspirata, che vanno a depositarsi negli spazi interalveolari. I leucociti si caricano di queste particelle e le trasportano per ogni dove, ma specialmente nelle ghiandole peribronchiali; tutti i polmoni hanno per tal ragione un colorito grigio-nero.

Secondo Arnold, nei casi di grave enfisema polmonare si può avere una

submetastasi delle particelle di carbone dalle ghiandole peribronchiali nel fegato, nella milza e nei reni.

Microscopicamente le particelle di carbone si possono distinguere da altri pigmenti, oltre che per il colorito assolutamente nero, anche per la loro inattaccabilità di fronte ad ogni reagente (Traube).

b) *Siderosis pulmonum.* — Si tratta di una infiltrazione con particelle di ossido di ferro, specialmente localizzata ai polmoni e alle ghiandole peribronchiali, le quali macroscopicamente assumono un colorito rosso-mattone. Questa infiltrazione fu descritta da Zenker e da Merkel in certe lavoranti in una officina di laminazione dell'oro, le quali avevano continuamente respirato polveri di ossido di ferro.

c) *Argiria.* — Per argiria si intende la pigmentazione con materiali argentiferi; questa pigmentazione si osserva in individui che introducono nel loro corpo, sia per la respirazione, sia con il nutrimento, certi preparati d'argento.

L'argiria si può anche riprodurre sperimentalmente negli animali. I tessuti infiltrati (reni, pelle, mucosa, dura madre) hanno un colorito bruno dovuto a granuli di albuminato di argento (Fromman e Versmann). Kahlden, avendo somministrato a conigli per bocca grandi quantità di preparati d'argento, trovò infiltrata specialmente la sostanza midollare dei reni, e, ad un esame più minuto, constatò che i granuli occupavano non solo gli interstizi connettivali, ma si trovavano anche nell'interno delle cellule connettivali, intorno al nucleo.

Interessanti sono le osservazioni di Jalm, fatte sopra un numero considerevole di cadaveri di operai impiegati nelle manifatture di oggetti d'argento. Questo autore dice che in prima linea subiscono la infiltrazione i reni, la tiroide, i plessi coroidei, poi vengono in seconda linea la pelle, il fegato e i testicoli, e finalmente, nei casi più gravi, anche molti altri tessuti. La deposizione dei granuli d'argento è sempre più abbondante nelle fibre muscolari liscie, nelle pareti dei vasi, e nel sarcolemma dei muscoli striati.

Analoghi fatti furono descritti da Magençon e Bergeret e da Arnold per riguardo all'infiltrazione *con sali d'oro.*

D. — Infiltrazione di sali minerali.

La infiltrazione di sali calcarei è per alcuni tessuti (ossa, cartilagini) un fatto normale, che avviene secondo un meccanismo ben definito.

Come fenomeno patologico questo processo di infiltrazione si ritrova in differenti condizioni e sta sempre ad indicare una diminuzione della vitalità degli elementi che lo hanno subito.

Sono in generale i sali di calcio, e specialmente i carbonati e i fosfati, quelli che si ritrovano in questi processi di mineralizzazione. Più raramente l'ossalato di calce, sotto forma di cristalli, riconoscibili alla loro forma, si deposita entro le cellule e specialmente entro le cellule di canalicoli renali (Neuberger).

Vediamo ora i caratteri macroscopici e microscopici dei tessuti calcifi-

cati. Col progredire del processo di calcificazione i tessuti vanno diventando sempre più duri ed acquistano talvolta una consistenza ed un aspetto lapideo. Le superfici di taglio sono aspre e granulose e i granuli manifestano al tatto ed alla osservazione la loro natura minerale.

Nelle sezioni microscopiche le parti calcificate mostrano numerosissimi corpuscoli splendenti a margini nettamente limitati. Talvolta possono scambiarsi questi granuli con gocciolette di grasso, ma le reazioni microchimiche permettono di distinguerli con sicurezza. Intanto questi corpuscoli non si disciolgono nell'alcool e nell'etere, cosa che avviene per il grasso.

Ma reazioni microchimiche decisive sono quelle che si praticano con acidi minerali (nitrico o cloridrico), giacchè allora queste concrezioni si sciolgono, svolgendo bollicine di CO^2. Con l'acido solforico si ha, oltre allo sviluppo di CO^2, la formazione di cristalli di solfato di calcio, riconoscibili per la loro forma. Litten usò, per riconoscere questi sali di calcio, una soluzione di ematossilina la quale colora le masse calcaree in bleu o in rosso-violetto. Si può usare anche una soluzione alcoolica di alizarina: questa sostanza, come l'ematossilina, forma col calcio delle lacche rosso-violette e quindi le masse di calcificazione spiccano assai bene nel tessuto debolmente colorato in giallo dalla alizarina.

Queste concrezioni calcaree si trovano sia entro le cellule, sia negli spazi intercellulari.

Vediamo ora in quali organi si verifica di solito la infiltrazione calcarea. Essa è un fatto assai frequente nei plessi cerebrali, ove le parti calcificate prendono il nome di *corpuscoli sabbiosi*.

Secondo Meyer, che ha studiato minutamente la formazione di tali corpuscoli, ecco come si verifica questo processo. Punti di origine di questi corpuscoli sono certe cellule connettivali, che posseggono un nucleo eccentrico ed un citoplasma rotondo, omogeneo, come jalino. In questo si depositano granuli di sali calcarei, mentre altre cellule si depositano intorno alla prima costituendo così successivamente strati concentrici, mentre la infiltrazione calcarea nelle cellule rimaste più interne invade tutto il corpo cellulare e il nucleo sparisce.

Sovente si riscontrano nelle meningi certi tumori speciali detti *psammomi* [1]), che in conseguenza di una infiltrazione calcarea di tutti gli elementi cellulari che li costituiscono hanno aspetto e consistenza lapidea. Anche in questo caso il processo di calcificazione, che di recente fu studiato da Ernst, non differisce essenzialmente da quello ora descritto per i granuli sabbiosi dei plessi. Anche le cellule di alcuni carcinomi (della mammella) subiscono talvolta l'infiltrazione calcarea; si parla allora di *psammocarcinomi* (Neuge-

[1]) ψάμμος = sabbia.

bauer), e ancor più frequentemente vanno incontro a tal processo patologico gli elementi istologici dei fibromi, dei miomi e degli encondromi. In questi ultimi tumori i sali di calcio infiltrano tanto la sostanza fondamentale, quanto le capsule cellulari con un processo del tutto simile a quello che si verifica in certe altre cartilagini (cartilagine della laringe e delle costole), le quali normalmente con l'invecchiare si calcificano.

Inoltre la calcificazione è uno degli esiti a cui vanno incontro elementi organici morti, che restano in mezzo a tessuti viventi.

Infatti nei focolai di necrosi da coagulazione (un fatto patologico di cui fra poco tratteremo) si ritrova in un periodo tardivo la calcificazione. Sperimentalmente si ottenne la necrosi da coagulazione nel rene, mediante la temporanea occlusione dell'arteria renale e si potè allora ulteriormente constatare la infiltrazione calcarea dei focolai necrotici. Leutert trovò conglomerazioni di sali di calcio negli epiteli renali dopo intossicazione con sublimato; le masse calcaree endocellulari, da questo autore osservate, non sono altro che porzioni di protoplasma morto e infiltrato.

La *ateromasia* consiste specialmente in fenomeni di degenerazione e di necrosi nell'endotelio e nelle fibre muscolari delle arterie stesse. I detriti necrotici formatisi nello spessore delle pareti arteriose si calcificano, e la presenza di noduli calcarei nelle arterie ateromatose è appunto una caratteristica di questa malattia. Anche i detriti necrotici che occupano la parte centrale dei tubercoli vecchi subiscono lo stesso processo.

Finalmente subiscono sovente la mineralizzazione anche altri prodotti che non possono venire eliminati dall'organismo, quali sono certi essudati flogistici (pseudomembrane), i vecchi trombi, il contenuto di certe cisti parassitarie.

Sul meccanismo con cui questi sali calcarei, trasportati in istato di soluzione dal sangue e dalla linfa, si depositano negli elementi destinati alla calcificazione non si sa nulla di preciso. Certo questo processo non dipende dalla quantità di sali calcarei che circolano nel sangue, poichè non si vide variare la misura con cui certe calcificazioni avvenivano, aumentando anche di molto il quantitativo di sali di calce; al contrario in altri casi non avveniva affatto la infiltrazione calcarea, benchè il sangue fosse saturo dei sali necessari.

Naturalmente allorchè la calcificazione è avvenuta nella totalità del citoplasma di cellule morte non si può parlare di *restitutio ad integrum*. Al contrario nelle calcificazioni parziali delle cellule si può avere il riassorbimento dei granuli depositati e il ritorno delle cellule allo stato normale. Questo infatti fu visto avvenire da Werra, il quale provocò nei reni delle alterazioni cellulari circoscritte, tenendo legata l'arteria renale per un tempo

non più lungo di un'ora. In questo caso si formano sempre depositi calcarei nelle cellule dei canalicoli, ma questi depositi in due o tre settimane spariscono e le cellule ritornano allo stato di prima.

E. — Inclusioni cellulari.

Abbiamo avuto occasione di accennare come entro varie cellule si possano ritrovare corpi di natura particolare, che spiccano per le loro proprietà morfologiche e microchimiche e che si differenziano assai bene dai componenti normali delle cellule.

Questi corpi estranei presentano talvolta una certa somiglianza di aspetto in molteplici e differenti casi, tantochè sono spesso stati confusi tra loro, benchè avessero origine e natura differente.

Alcune volte si tratta di corpi che provengono dalla degenerazione di certi costituenti normali delle cellule (nuclei picnotici, nucleoli fuoriusciti dal nucleo, residui di cromosomi aberranti in processi di cariocinesi anomale, prodotti di parziali degenerazioni jaline del citoplasma, ecc.), altre volte di corpuscoli inglobati per una attività fagocitaria delle cellule (bacteri, frammenti di altre cellule morte e disgregate, cristalli, ecc.) e finalmente in alcuni casi si tratta di elementi estranei alle cellule, i quali per una attività propria penetrano entro queste, che in tale processo si comportano al tutto passivamente.

Avendo già parlato dei prodotti di degenerazione ora ricordati e della fagocitosi, non ci resta che trattare di quest'ultimo fatto, che ben si può designare come una *infiltrazione delle cellule per parte di elementi solidi.* Lasciando da parte casi meno frequenti ed importanti, ne prenderemo in considerazione due: la immigrazione dei leucociti entro varie specie di cellule e la presenza di parassiti endocellulari.

I. — *Immigrazione di leucociti.*

Uno dei primi a descrivere l'immigrazione dei leucociti entro le cellule di certi tumori (carcinomi e sarcomi) fu Klebs, il quale fondò su questo fatto una strana ipotesi etiologica sul cancro: egli disse che i leucociti, entrando in alcune cellule epiteliali normali, vi producevano una specie di fecondazione, per cui tali cellule acquistavano una straordinaria capacità di proliferazione. Ma questa ipotesi fu subito abbandonata per il fatto che Ströbe e altri autori osservarono, che la immigrazione dei leucociti non precede la formazione del cancro, ma avviene soltanto in cellule cancerose vecchie e lontane dal punto in cui il cancro cominciò a svilupparsi.

Tali conclusioni furono confermate da altri autori (Nikiforoff, Karg, Ribbert) e la descrizione di queste immigrazioni leucocitarie concorda nella massima parte dei casi. I leucociti si ritrovano nelle cellule epiteliali, assai spesso

entro vacuoli e quindi il loro citoplasma resta distinto da quello delle cellule stesse; altre volte invece sembra che i citoplasmi si fondano insieme. I nuclei dei leucociti immigrati sono ben conservati e spesso mostrano attitudini riproduttive (frammentazione).

In generale mentre i leucociti immigrati si mostrano in condizioni quasi normali, le cellule cancerigne sono in via di degenerazione. Questo fatto è stato contrapposto a due opinioni di Ströbe, che, cioè, i leucociti non entrino nelle cellule cancerigne per una attività propria, ma siano da essi assunti per fagocitosi, e in secondo luogo che essi servano come elementi di nutrizione per le cellule del tumore. Anche altri argomenti stanno contro questa ipotesi, poichè se è vero che in alcuni casi le cellule infiltrate di leucociti sono capaci di movimenti ameboidi (Weigert, Pfeiffer, Hansemann) nel maggior numero dei casi le cellule invase sono certamente fisse, e in

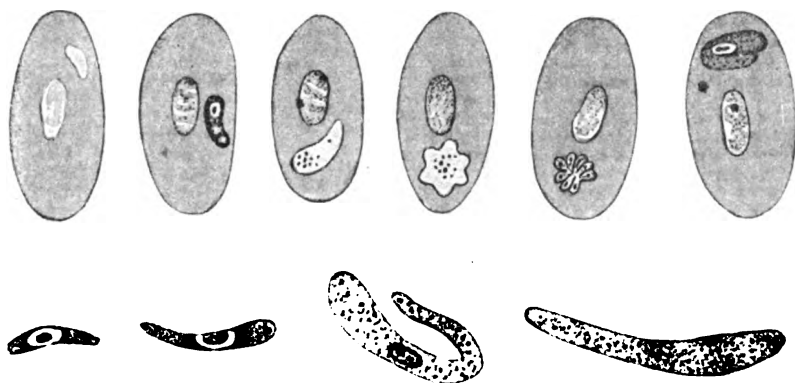



Fig. 103. — *Emosporidi della Rana esculenta* nelle varie fasi del loro sviluppo. Forme endocellulari ed estracellulari (da Celli).

specie allorchè si tratta di tumori benigni (papillomi); inoltre mai nei leucociti immigrati si constatarono segni della digestione intracellulare.

Invece l'opinione seguita dai più è che i leucociti immigrino entro le cellule cancerigne, attratti da sostanze agenti chemiotatticamente in senso positivo, sostanze che proverrebbero da processi secretori nell'interno delle cellule cancerigne, o sarebbero il resultato di fatti disgregativi del citoplasma delle cellule stesse [1]).

Quanto alla sorte definitiva dei leucociti immigrati poco sappiamo. È molto probabile che una tale unione dei leucociti con le cellule cancerigne non possa a lungo durare, e quindi se queste ultime non sono capaci di distruggere i primi, è probabile che i leucociti immigrati contribuiscano alla disgregazione delle cellule da loro assalite, cellule che del resto già si trovano in uno stato di degenerazione più o meno avanzata.

[1]) Che nei carcinomi si producano sostanze positivamente chemiotattiche è anche provato dalle enormi infiltrazioni parvicellulari degli stromi di tutti i tumori.

II. — *Parassitismo intracellulare.*

a) *Nelle cellule sanguigne.* — I classici studi sulla malaria hanno con grande esattezza messo in rilievo uno dei fatti più caratteristici di parassitismo endocellulare, che si verifica nei corpuscoli rossi per opera del noto plasmodio.

Poichè in altra parte di questo libro è trattata diffusamente una tale questione possiamo esimerci dal parlarne in questo momento.

Nel sangue degli animali inferiori (cani, tartarughe, lucertole, uccelli) Danilewsky descrisse, quali parassiti endocellulari, certi protisti e sporozoari; le osservazioni di questo autore furono poi confermate da Gruby, da Grassi, da Mitrophanow, da Celli (v. fig. 103). Secondo Danilewsky fra tali parassiti e le cellule ospiti si stabilirebbe un certo equilibrio biologico (simbiosi); nè gli uni nè le altre avrebbero molto a soffrirne, il che come è noto

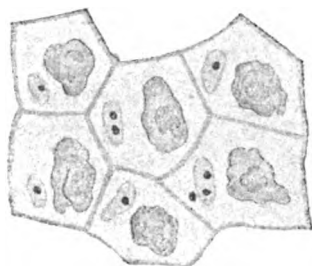



Fig. 104. — *Parassiti endocellulari* del vaiuolo del *Colombo* (da Sanfelice).

non vale per gli altri casi di parassitismo, in cui o un elemento o l'altro prima o poi finisce col venir distrutto.

b) *Nelle cellule epiteliali.* — In moltissimi epiteli epidermici e ghiandolari di anfibi e di rettili si possono trovare con facilità parassiti appartenenti al gruppo degli sporozoari; fra questi ne fu descritta particolarmente una specie *Karyophagus Salamandrae*, trovata dallo Steinhaus nelle cellule della mucosa intestinale delle salamandre.

Nei primi stadi del suo sviluppo il parassita si trova dentro i nuclei delle cellule, ove si presenta sotto l'aspetto di piccole sfere, raccolte entro grossi vacuoli; quivi le sferette si moltiplicano per divisione e si trasformano in un gruppo di corpi falciformi, i quali, per una totale distruzione del nucleo, vengono poi a trovarsi liberi nel citoplasma, donde escono per andare ad assalire altre cellule.

Altri sporozoari, o parassiti ritenuti per tali, furono descritti in malattie degli animali superiori, Lubarsch ne osservò in cellule epatiche di conigli infettati da coccidi, Pfeiffer nelle cellule delle pustole vacciniche delle vacche, Guarnieri nelle cellule corneali di animali infettati con pus vaiuoloso, Neisser negli elementi istologici dell'*Epithelioma contagiosum* dei piccioni e dei polli (v. fig. 104).

Finalmente non possiamo esimerci dal toccare anche qui una questione che sarà più ampiamente discussa altrove, cioè la questione dei parassiti nelle cellule dei tumori maligni.

È noto che le molteplici e moltiformi inclusioni cellulari, che con grande facilità si possono osservare nei tessuti cancerigni e sarcomatosi, furono da alcuni considerate come prodotti di degenerazioni nucleari o citoplasmatiche, o come resultati di infiltrazioni leucocitarie, mentre da altri fu affermato e sostenuto con argomenti assai validi, che si trattava di parassiti, per i quali si volle anche ammettere una importanza etiologica per riguardo alla formazione del tumore.

Sulla natura di questi parassiti predominano due teorie; una, più antica, specialmente propugnata da Sjöbring, da Soudakewitsch, da Foà, ecc., secondo la quale tali parassiti debbono considerarsi come sporozoari (coccidii); l'altra più recente, originatasi specialmente mercè le ricerche di Sanfelice, secondo cui questi parassiti vanno ascritti alla categoria dei blastomiceti. Sanfelice in una serie di lavori descrive le particolarità morfologiche, le quali corrispondono ai vari stadi delle evoluzioni che i parassiti compiono entro le cellule. Sovente questi blastomiceti vanno incontro, pur restando

Fig. 105. — *Parassiti endocellulari* (*Saccharomyces granulomatogenes*) in un nodulo neoformato nel polmone di un porco infettato sperimentalmente (da Sanfelice).

Fig. 106. — *Parassiti endocellulari* (forme a bersaglio) nel plesso coroideo di una pecora (da Sanfelice).

entro le cellule, a fenomeni degenerativi, altre volte (e ciò succede specialmente per un blastomicete che per tal ragione ricevette il nome di *Saccaromyces lythogenes*) subiscono la calcificazione. Le osservazioni di Sanfelice furono confermate da Maffucci e Sirleo, da Roncali, da Plimmer e da molti altri.

Si tratti di sporozoari o di blastomiceti, questi parassiti sono stati descritti dai vari autori in un modo abbastanza concordante. Essi si presentano come corpuscoli rotondeggianti od ovali, assai rifrangenti, intensamente colorabili con colori basici (verde di metile, ematossilina) che spesso mostrano evidente metacromasia (Foà). Talvolta appaiono con un doppio contorno, talvolta sembrano anche costituiti da strati concentrici di sostanze più o meno intensamente colorabili (forma a disco da bersaglio) (v. fig. 105 e 106). Nelle metamorfosi che essi compiono entro le cellule che li ospitano, si sono riconosciuti vari stadi evolutivi e particolari modi di riproduzione. Le cellule epiteliali invase da questi parassiti mostrano alterazioni citoplasmatiche e nucleari di varia intensità, che possono giungere fino ad una necrosi totale.

Appunti bibliografici.

Cohnstein und Michaelis, *Ueber die Veränderung der Chylusfette im Blute*, Pflüger's Arch., Vol. 69.

Virchow, *Cellularpathologie*, Berlin, 1871.

Hansemann, *Ueber die Fettinfiltration der Nierenepithelien*, Virchow's Archiv, Vol. 147, 1897.

Ziegler, *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*, Vol. 1, 1898.

LUKIANOW, *Éléments de Pathologie cellulaire générale*, Trad. franc., Paris, 1895.

LUBARSCH, *Fettdegeneration und Fettinfiltration*, Ergebnisse d. allg. Pathologie, 1897.

LINDEMANN, *Ueber pathologische Fettbildung*, Ziegler's Beiträge, Vol. 25, fascicolo 2.º

DADDI, *Nouvelle méthode pour colorer la graisse dans les tissus*, Arch. ital. de biol., Vol. 26.

ROSENFELD, *Die Fettleber bei Phlorilzindiabetes*, Zeitschr. f. klin. Med., Vol. 28.

ACKERMANN, Verhandlungen der deutschen Naturforsch, und Aerzte, Halle, 1892.

BENECKE, *Ueber Fettembolie*, Verhand. d. Gesell. der deutschen Naturf. u. Aerzte, Lübeck, II parte.

RIBBERT, *Beiträge zur pathol. Anatomie des Herzens*, Virchow's Arch., Vol. 147.

BERT, *Ueber die Bildung von Glykogen und Pigment in einem Sarkom der Aderhaut*, Ziegler's Beiträge, Vol. 23, fasc. 2.º

EHRLICH, *Ueber das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und im normalen Organismus*, Zeitschr. für klin. Med., Vol. VI, 1883.

LANGHANS, *Ueber Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten*, Virchow's Arch., Vol. 120, 1890.

LUBARSCH, *Glykogendegeneration*, Ergebnisse der allg. Pathol. 1895, Anno 1.º, 2.ª parte.

CZERNY, *Zur Kenntniss der glykogenen und amyloiden Entartung*, Arch. f. exper. Pathol., t. XXXI, p. 190.

TRAMBUSTI, *Beitrag zur Kenntniss der glykogenen und hyalynen Metamorphose infolge von Extirpation des Plexus coeliacus*, Centralbl. f. allgem. Pathologie, t. III, p. 657.

GABRIETSCHEWSKY, *Mikroskopische Untersuchungen über Glykogenreaction im Blute*, Arch. f. exper. Pathol., t. XXVIII.

PISENTI, *Rene diabetico*, Atti dall'Accad. di Med. e Chirurgia, Perugia, Vol. VII. fasc. II, III, 1890.

SANDMEYER, *Beitrag zur pathologischen Anatomie des Diabetes mellitus*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. L, p. 581.

PASCHUTIN, Centralbl, für die med. Wissensch., 1884, N. 40.

ABELES, *Glykogengehalt verschiedener Organe im Coma diabeticum*, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1885, N. 26.

NAUNYN, *Beiträge zur Lehre von Diabetes mellitus*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Vol. III.

ZELLER und ARNOLD, *Ein Fall von multiplen pseudomelanotischen Gasabscessen der Haut nach Erysipel*, Virchow's Arch., t. CXXXIX, 1895.

KRETZ, *Hämosiderin-Pigmentirung der Leber und Lebercirrhose*, Braumüller, Wien, 1896.

FOÀ, *Contribuzione anatomica e sperimentale alla fisiologia patologica delle capsule surrenali*, Accademia Reale delle Scienze di Torino, Anno 1900-901.

BIONDI, *Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigen Pigment in den Organen infolge von Hämatolyse*, Ziegler's Beiträge, 1895, t. XVIII.

SCHMIDT, *Pathologie der Cirkulation Hämorragie und Pigmentbildung*, Ergebnisse d. allg. Path., A. I, parte 2.ª, pag. 100 e A. III, pag. 542.

CARNOT, *Sur les injections des pigmentes*, C. R. d. la soc. de biologie, 1896, N. 32.

SZURINSCKI, *Beiträge zur feineren Structur der Leberzelle mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese des Ikterus*, Ziegler's Beiträge, Vol. 26, fasc. 3.

KAHLDEN, *Ueber die Ablagerung des Silbers in den Nieren*, Ziegler's Beiträge. t. XV.

JAHN, *Ueber Argyrie*, Ziegler's Beiträge. 1894, Vol. XVI.

MAYENÇON et BERGERET, *Recherches sur l'absorption de l'or*, Lyon médical, 1873.

Arnold, *Die Geschichte des eingeathmeten Metallstaubes im Körper*, Ziegler's Beiträge, 1890, Vol. VIII.

Neuberger, *Ueber Kalkablagerung in den Nieren* Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., 1890, Vol. 27.

Litten, *Ueber pathologische Verkalkungen und Kalkmetastasen in den Nieren*, Virchow's Archiv, 1881, Vol. 83.

Meyer. *Ueber die Struktur, das Vorkommen und die Entstehung der Sandkörner*, Virchow's Arch., Vol. 143, 1896.

Ernst, *Ueber Psammome*, Ziegler's Beiträge, 1891, Vol. II.

Neugebauer, *Ueber ein psammöses Carcinom der weiblichen Brustdrüse*, Arch. f. klin. Chir., 1894, Vol. 48.

Leutert, *Ueber die Sublimatintoxication*, Fortschritte der Med. 1895, Vol. 13.

Werra, *Ueber die Folgen des vorübergehenden und dauernden Verschlusses der Nierenarterie*, Virchow's Archiv, 1882, Vol. 88.

Klebs, *Handbuch der pathologischen Anatomie*, Vol. 1.°

Stroebe, *Zur Kenntniss verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten*, Ziegler's Beiträge, Vol. XI.

Danilewsky, *Parasitologie comparée du sang*, Charkow, 1889 (cit. da Lukianow).

Steinhaus, *Ueber parasitäre Einschlüsse in den Pankreaszellen der Amphibien*, Ziegler's Beiträge, 1890, VII.

Pfeiffer, *Ein neuer Parasit der Pockenprocesse aus der Gattung Sporozoa*, Monatsheft f. pract. Dermatologie, 1887, Vol. IV.

Neisser, *Ueber das Epithelioma contagiosum*, Vierteljahrschr. f. Dermat. u. Syphilis, 1888, fasc. 4.

Sjöbring, *Ein parasitärer protozoenartirger Organismus in Carcinomen*, Fortschritte der Med., 1890, N. 14.

Soudakewitsch, *Recherches sur le parasitisme intracellulaire et intranucleaire chez l'homme*, Annales d. l'Inst. Pasteur, Vol. V, N. 3. 1892.

Sanfelice, *Sull'azione patogena dei blastomiceti come contributo alla etiologia dei tumori maligni*, Il Policlinico, Vol. VII, 1895. — *Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten*, V Abhand. — *Ein Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste*, IV Abhand. — *Beitrag zur Aetiologie der sogenannten Pocken der Tauben*, Zeitschr. f. Hygiene, Vol. 26 e 29.

CAPITOLO XII.

Morte delle cellule.

Alterazioni prodotte direttamente dagli agenti mortificanti: nelle cellule vegetali; nelle cellule animali; disfacimento granulare. — Alterazioni che si producono ulteriormente nelle cellule morte per azione dell'ambiente. — Necrosi da coagulazione: caratteri macroscopici e microscopici; cause della necrosi da coagulazione. — Necrosi caseosa. — Necrosi granulare e per colliquazione. — Gangrena secca. — Gangrena putrida. — Alterazioni cadaveriche.

Abbiamo già accennato come nel maggior numero dei casi la morte del protoplasma ci sia rivelata da alterazioni morfologiche considerevoli, le quali assumono una particolare espressione, quando intiere cellule, o gruppi di cellule, vengano contemporaneamente a mortificarsi. Ora ci interessa principalmente di prendere in considerazione questi fatti patologici e

su tal rapporto possiamo subito fare una distinzione fondamentale. In alcuni casi le alterazioni che si osservano nelle cellule morte avvengono nel momento stesso della morte e sono direttamente determinate dall'agente mortificante: in altri casi invece l'agente mortificante non è di per sè causa di alterazioni morfologicamente evidenti, ma queste insorgono più tardi, per opera di altre influenze dell'ambiente, in cui le cellule morte rimangono.

Così, per es., le alterazioni che si osservano nelle cellule di un tessuto, in corrispondenza d'una bruciatura, sono direttamente prodotte dall'azione del calore, mentre quelle che si verificano in un organo, in cui sia impedita la circolazione del sangue, non dipendono dalla causa mortificante, che è appunto l'ischemia, ma da azioni che l'ambiente ulteriormente esercita.

A. — Alterazioni prodotte direttamente da agenti mortificanti.

I. — *Nelle cellule vegetali.*

Nelle *cellule vegetali*, secondo Klemm, si hanno tre specie di alterazioni strutturali visibili, e cioè:

1.° *Precipitazioni,* che si palesano con la formazione di granuli più o meno grandi, o con una trasformazione torbida, granulosa di tutto il protoplasma. Questi granuli spesso si uniscono in catene, in reti, in figure dendritiche (precipitazioni con acido fenico). Tali sono le conseguenze della uccisione delle cellule mediante acidi o mediante alte temperature.

2.° *Dissoluzioni.* — Vacuolizzazioni esagerate o formazione di schiume avvengono in genere per azione di alcali o in seguito a scosse elettriche.

3.° *Coagulazioni parziali del protoplasma.* — Si formano granuli speciali, commisti a piccoli vacuoli. Questi fenomeni si producono in genere per azioni meccaniche (schiacciamento rapido, plasmolisi). Nelle stesse cellule vegetali furono poi osservate considerevoli trasformazioni *in toto* delle masse protoplasmatiche per improvvise azioni elettriche, per rapidissimi aumenti di temperatura, per azione di veleni (acido ossalico, alcali) in soluzione concentrata (Demoor, Kühne). Questi fenomeni sono stati considerati come azioni di spavento (*Schreckwirkungen*).

Secondo Israel e Klingmann le alterazioni che si producono nelle cellule vegetali morte per azione di sostanze tossiche, usate a diverse concentrazioni, sono le seguenti:

1.° I veleni forti, usati ad alte concentrazioni, provocano una *fissazione del protoplasma,* cioè la coagulazione delle proteine che lo costituiscono e la formazione di precipitati.

2.° Sostanze molto tossiche in concentrazioni deboli, ovvero sostanze poco tossiche in forti concentrazioni producono fenomeni di *plasmolisi*[1]), cioè processi di vacuolizzazioni, e eventualmente distacco del protoplasta dalla membrana cellulare.

3.° Sostanze tossiche in soluzioni diluitissime producono una *plasmo-*

---

[1]) λύσις = dissoluzione.

schisi[1]) che consiste in coagulazioni parziali accompagnate da rottura di cordoni protoplasmatici e da conglomerazione dei cromatofori.

4.° Sostanze tossiche in soluzioni infinitamente diluite (come quelle che si ottengono per la semplice presenza di una foglia di rame nell'acqua e che Naegeli chiamò soluzioni *oligodinamiche*) provocano la *morte senza deformazioni.*

II. — *Nelle cellule degli animali superiori.*

Nelle cellule animali si hanno per innalzamenti rapidi di temperatura, quando questa si avvicina ai punti di coagulazione delle proteine, alterazioni speciali che, secondo Kühne, si debbono semplicemente a fatti di coagulazione.

Allorchè un organo giunge in contatto con un corpo che abbia una temperatura assai elevata si hanno le *scottature* o *bruciature;* in questo caso le alterazioni che si mostrano nei tessuti sono la conseguenza diretta del fatto fisico della combustione: si hanno disorganizzazioni più o meno gravi che giungono fino alla carbonizzazione degli elementi cellulari.

I forti abbassamenti di temperatura non producono la morte rapida delle cellule, se almeno essi non raggiungono il punto di congelazione dei materiali protoplasmatici. Una cellula congelata è sovente morta; non sempre però, poichè moltissimi esseri possono impunemente sopportare la congelazione, e, se poi il disgelarsi segue gradatamente, non si verificano in genere gravi modificazioni morfologiche nel protoplasma. Invece allorchè il disgelo avviene improvvisamente, si ha un rapido squilibrio nella costituzione del protoplasma e quindi compaiono anche modificazioni morfologiche evidenti. Facendo congelare fibre muscolari (p. es. del muscolo sartorio) di rana, esse, durante la congelazione, non mostrano gravi alterazioni nella loro struttura, ma facendole poi rapidamente disgelare, queste alterazioni compaiono. Il muscolo improvvisamente si retrae, riducendosi circa della metà, diviene pallido e trasparente; il contenuto delle singole fibre muscolari perde ogni striatura e si trasforma in una massa amorfa, omogenea e finamente granulosa. Consimili alterazioni furono viste da Volkmann in muscoli di organi congelati e da Uschinsky negli epiteli epidermoidali congelati con vaporizzazioni di etere.

Eschl, in tessuti intercalati in un circuito di corrente galvanica, e per questo mezzo uccisi, osservò formazioni di cristalli speciali nelle fibre muscolari, le quali avevano anche perduto la doppia striatura, ed erano infil-

[1]) σχίσις = separazione.

trate da sostanze coloranti del sangue. I nuclei mostravano una minima affinità per la safranina, poichè essi apparivano, specialmente in vicinanza degli elettrodi, pallidi e colorabili in un modo diffuso, talvolta del tutto scolorati.

III. — *Disfacimento granulare.*

Negli infusori Verworn ottenne una alterazione mortale, che egli chiama *disfacimento granulare*, e che sussegue in genere a lesioni prodotte meccanicamente.

« Se si ferisce, egli dice, uno *Spirostoma ambiguum* quando è sotto il microscopio e lo si seziona in due parti, si può veramente seguire cogli occhi

Fig. 107. — Fasi successive di *disfacimento granulare* in una goccia protoplasmatica di *Thalassicolla pelagica* (da Verworn).

la morte, che, come una scintilla brillante, la quale corre e lascia dietro di sè un mucchietto di cenere, gira per tutto il corpo dell'infusorio, strappando particelle dopo particelle, ciglia dopo ciglia, finchè ha cambiato l'infusorio in un mucchietto di granuli morti » (v. fig. 107).

Fenomeni analoghi furono pure osservati in infusori sottoposti all'azione di forti correnti galvaniche; allora il disfacimento granulare incominciava nella parte delle cellule corrispondente all'anode e si diffondeva poi a tutto il corpo cellulare.

B. — Alterazioni che si producono ulteriormente nelle cellule morte per azioni dell'ambiente.

Mentre i protoplasmi viventi resistono continuamente alle influenze trasformatrici dell'ambiente, tendendo a conservare la loro costituzione fisica, chimica e morfologica, i protoplasmi morti soggiaciono totalmente a tali influenze e perciò queste inducono nelle cellule morte molteplici alterazioni, differenti a seconda degli agenti che prevalgono nell'ambiente ove le cellule morte sono rimaste.

Le più importanti fra le alterazioni di cui ora andiamo parlando, sono quelle determinate dalla attività biologica di elementi viventi, fra cui le cellule, morte per una causa qualsiasi, siano rimaste. Tenendo conto di quanto abbiamo detto nel cap. X, si vede subito che si tratta di fenomeni *necro-*

biotici, i quali differiscono da quelli considerati nel capitolo stesso (*degenerazioni*) in quanto chè allora si trattava di alterazioni di porzioni di citoplasma morto entro cellule rimaste vive, ora si tratta di gruppi intieri di cellule morte che restano tra tessuti viventi.

Sebbene anche a questi processi si adatti meglio l'aggettivo di *necrobiotici*, pur tuttavia, seguendo l'uso comune, conserveremo la denominazione per essi adottata, che è quella di *necrosi a focolaio*.

I. — *Necrosi per coagulazione*.

Questo processo di *alterazioni postmortali delle cellule* fu per la prima volta studiato da Weigert, il quale ebbe occasione di osservarlo sulla pelle di individui vaiuolosi, in corrispondenza delle pustole. Egli vide che alcuni elementi del reticolo di Malpighi cominciavano a perdere il loro nucleo e spiccavano poi tra i restanti elementi per nuove proprietà ottiche e di colorazione. Weigert affermò fino da allora che in fondo questo processo consisteva in una coagulazione delle proteine protoplasmatiche.

Cohnheim, accettando questa opinione, formulò su questo riguardo l'ipotesi seguente. Le cellule in genere contengono, egli dice, del fibrinfermento, e il sangue e la linfa del fibrinogeno. Se per una qualsiasi alterazione delle cellule si libera il fibrinfermento, mentre il fibrinogeno portato dai liquidi dell'ambiente viene a contatto delle cellule stesse, si verifica una coagulazione nella loro trama protoplasmatica.

Questa ipotesi riceveva una conferma dalle esperienze di Litten, il quale dimostrò esser necessario che nei tessuti morti prosegua la circolazione, affinchè la necrosi da coagulazione si verifichi; il che varrebbe a dimostrare che in questo processo entra come fattore essenziale un elemento di provenienza ematogena. Le esperienze del Litten consistono in questo: egli teneva legata un'arteria renale nei conigli, in modo da produrre un'ischemia completa. Se la legatura rimaneva in sito per molti giorni, il rene ischemico non subiva la necrosi da coagulazione, ma questa compariva allorchè, dopo una legatura di 2-4 ore, il laccio veniva tolto e si permetteva che il sangue circolasse di nuovo.

Ma contro questa ipotesi si sono schierati molti autorevoli sperimentatori e primo fra tutti Virchow, il quale è d'opinione che nei focolai necrotici le apparenze che hanno condotto Weigert e Cohnheim ad ammettere un processo di coagulazione, sono dovute ad una perdita d'acqua, subìta dalle cellule mortificate, per cui esse rimangono deformate, raggrinzate, più compatte e più scure. Essenzialmente si tratterebbe di una semplice *ispissatio* delle cellule.

Kraus non ammette che avvenga coagulazione, perchè egli crede che

questo processo sia essenzialmente caratterizzato da azioni enzimatiche, che nel caso della necrosi non potrebbero prodursi ed Arnheim, dopo aver provocato sperimentalmente necrosi ischemiche nei reni, e dopo aver studiato le sorti di pezzetti di tessuti morti, introdotti nella cavità addominale di alcuni animali, è divenuto sostenitore dell'opinione di Virchow. Arlmeim così si esprime in proposito:

« I resultati ottenuti non parlano affatto in favore dell'esistenza di un processo necrotico, che conduca a una coagulazione nel senso di Weigert. L'influenza del plasma vivente sul plasma morto non porta a fatti analoghi alla coagulazione, nè per opera del plasma stesso le cellule si trasformano in ammassi amorfi di protoplasma. Piuttosto si deve ammettere che il plasma vivente eserciti un'azione dissolvitrice sulle parti morte ».

Uno degli argomenti contro la teoria della coagulazione era che le sostanze che si ritrovano nei focolai di necrosi non mostravano la reazione di Weigert, caratteristica per la fibrina (Lawdowsky); ma anche questo argomento è stato abbattuto, da poichè Ernst riuscì a colorare col metodo di Weigert le formazioni fibrino-jaline dei reni, e più recentemente Schmaus e Albrecht hanno trovato, nei loro studi sui tubercoli giovani della cavie, oltre ad una piccola quantità di vera fibrina, colorabile col metodo di Weigert, delle particolari masse di una sostanza coagulata, da questi autori denominata *fibrinoide;* essa aveva in parte una struttura finamente granulare, in parte era disposta in spesse trabecole, in parte infine si mostrava al tutto omogenea [1]). Schmaus e Albrecht concludono che le alterazioni che avvengono negli epiteli renali dopo la legatura della arteria emulgente, dipendono da un vero processo di coagulazione, proprio nel senso che la chimica fisiologica dà a questa parola: « Si tratta, dicono questi autori, della formazione di un corpo solido, non più solubile negli acidi, negli alcali diluiti, nè in soluzioni saline, formatosi a spese dei costituenti liquidi delle cellule ». Secondo Jores, che riferisce questi risultati, la opinione di Weigert in proposito deve essere accolta come giusta.

Anche i resultati di recenti ricerche di Galeotti tendono a confermare la teoria della coagulazione in questi processi necrotici, poichè portando a contatto di diverse cellule epiteliali soluzioni di nucleoproteidi di varia na-

[1]) Si deve a Weigert ed a Schaeffer la dimostrazione della esistenza di una fibrina omogenea, jalina, ma eguale e per origine e per proprietà chimiche e microchimiche alla fibrina caratterizzata dalla struttura fibrillare. Inoltre sono stati dimostrati stati di passaggio fra l'una e l'altra apparenza, talchè chiamare col nome di fibrina anche una sostanza che non ha alcun aspetto fibrillare. Secondo Ernst queste differenti strutture potrebbero dipendere dai diversi rapporti qualitativi dei generatori della fibrina o dalle concentrazioni del liquido fibrinogenico o dalla rapidità con cui il processo di coagulazione si verifica.

tura (estratti da bacteri o da diversi tessuti), fu osservata la coagulazione delle proteine protoplasmatiche delle cellule stesse, e la formazione di vera fibrina (colorabile col metodo di Weigert), come si verifica nel plasma sanguigno allorchè esso subisce l'azione dei medesimi nucleoproteidi (Wooldridge, Halliburton). Anche in questo caso si tratta probabilmente di un'azione enzimatica che questi nucleoproteidi esercitano, analoga a quella del fibrinfermento del sangue che è infatti un nucleoproteide (Schaeffer).

1. — *Caratteri macroscopici e microscopici dei focolai di necrosi per coagulazione.*

Macroscopicamente questi focolai si distinguono dal tessuto sano per il loro aspetto torbido, per un colorito più chiaro del tessuto normale, per una maggior consistenza. In principio il tessuto necrotico subisce anche un aumento di volume, al quale poi segue ben presto una considerevole diminuzione, causata da perdita d'acqua (Weigert). I caratteri microscopici variano a seconda della qualità delle cellule che sono cadute in necrosi: in generale si può osservare un forte aumento della colorabilità del citoplasma, il quale appare come ispessito, ed assume un aspetto talvolta omogeneo, talvolta granuloso, talvolta decisamente fibrillare: in generale i contorni dei singoli citoplasmi più non si vedono, essendosi questi fusi in una massa uniforme.

Riguardo al nucleo, abbiamo già detto come Weigert ritenesse caratteristica di questa specie di necrosi la scomparsa totale di esso. Ma più recenti ricerche han dimostrato che così realmente non avviene e che nella maggior parte dei casi i nuclei si rendono semplicemente invisibili. Kraus crede che ciò dipenda da una trasformazione chimica della cromatina, mentre Cohnheim afferma che, dopo la morte della cellula, la cromatina è così labilmente trattenuta nel nucleo, che basta che attraverso di esso si verifichino correnti di un liquido qualsiasi, perchè essa venga disciolta ed estratta dal nucleo stesso. Egli potè provocare la scomparsa della cromatina in modo analogo a quello che si verifica nei tessuti necrotici, lasciando semplicemente imbevere dei pezzetti di organi da soluzioni di Na Cl.

Schmaus e Albrecht trovarono altre alterazioni nucleari, consistenti specialmente in cariolisi e cariorexi, che dipenderebbero da complicati processi chimico-fisici, verificantisi nei nuclei rimasti in mezzo ai protoplasmi coagulati.

Degne di una speciale menzione sono le necrosi da coagulazione che si verificano negli epiteli renali e che conducono alla formazione dei cosidetti *cilindri fibrinosi*, i quali furono particolarmente studiati da Henle, da Weber, da Perls, da Ernst e da molti altri autori. Secondo l'opinione ora più generalmente accettata, questi cilindri si formano per distacco, per fusione e coagulazione degli epiteli di tratti più o meno lunghi di canalicoli renali. Questi cilindri, dotati di una certa consistenza, sono spinti dal liquido, che si segrega nel canalicolo e a tergo di essi, a procedere lungo il canalicolo stesso, quindi vengono poi a trovarsi anche in regioni dei canalicoli ancora provvisti di epitelio (Rovida) e poi finalmente nell'orina.

I cilindri renali hanno un aspetto granuloso o decisamente fibrillare, in genere si colorano col metodo di Weigert, ed appaiono affatto privi di nuclei. Tali caratteri servono a distinguerli dai cilindri jalini (di cui abbiamo parlato a pag. 339), i quali sono sempre meno densi e più chiari, refrangenti e perfettamente omogenei. Del resto assai spesso ambedue queste formazioni patologiche si riscontrano nello stesso rene, come conseguenza di uno stesso fatto morboso. Secondo alcuni anzi, i cilindri jalini rappresente-

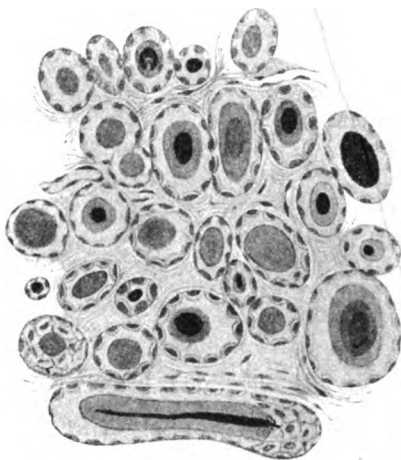



Fig. 108. — Cilindri jalini e fibrinosi in un *rene umano* (da Ernst).

rebbero uno stato iniziale, e i cilindri fibrinosi uno stato terminale di un medesimo processo di metamorfosi degli epiteli renali.

Nella fig. 108 si vedono le sezioni trasverse di questi vari cilindri in un rene umano colpito da nefrite parenchimale. I dischi chiari entro i canalicoli rappresentano le sezioni di cilindri jalini, i dischi scuri le sezioni di cilindri fibrinosi, colorati col metodo di Weigert.

2. — *Cause della necrosi da coagulazione.*

Le cause della necrosi da coagulazione sono assai numerose e svariate. Tra di esse abbiamo già ricordato la ischemia prolungata per qualche ora, a cui sussegua di nuovo la circolazione del sangue (Litten); poi si debbono menzionare, come cause frequenti di tale processo patologico, molti fatti tossici; sia che i veleni provengano da bacteri (difterite), sia che si tratti di veleni chimici di varia natura introdotti nel torrente circolatorio, sia che si tratti di auto-intossicazioni.

II. — *Necrosi caseosa.*

Con questo nome si indica un processo necrobiotico più avanzato di quello della necrosi per coagulazione. Gli elementi cellulari mortificati subiscono, probabilmente per un riassorbimento di materiali liquidi, determinato dagli elementi circostanti rimasti vivi, una alterazione chimica che è accompagnata da un evidente cambiamento morfologico. La sostanza necrotica diviene secca, friabile, bianchiccia, e all'osservazione macroscopica somiglia al formaggio grattugiato; da ciò il nome di *necrosi caseosa.*

Microscopicamente si vedono, in corrispondenza dei focolai necrotici, numerosissime zolle amorfe, omogenee, refrangenti, le quali non si disciolgono nell'etere e nel cloroformio (e perciò si può escludere che si tratti di grassi), dànno le reazioni microchimiche degli albuminoidi e si colorano intensamente. Per queste ragioni è lecito affermare che la sostanza caseosa è costituita da corpi albuminoidi, del resto al tutto sconosciuti. A tale processo necrobiotico soggiaciono frequentemente le cellule di certi tessuti di neoformazione, come i tubercoli e le gomme sifilitiche, ed alcuni tumori. Esiti di questi focolai necrotici sono la infiltrazione calcarea o talvolta il rammollimento.

III. — *Necrosi granulare e per colliquazione.*

Questi due processi non differiscono essenzialmente l'uno dall'altro, e conducono alla totale fluidificazione del tessuto necrotizzato.

Già abbiamo visto come Verworn abbia per gli organismi unicellulari messo in evidenza e descritto accuratamente un processo di necrosi, consistente nella frammentazione in granuli del protoplasma, sottoposto alla azione mortificante.

Ciò si verifica spesso anche nelle cellule di organi, appartenenti agli animali superiori, allorchè nel tessuto mortificato non si verifichi coagulazione e di più esistano condizioni per il suo dissolvimento.

Così questa distruzione granulare delle cellule si riscontra spesso nei reni di cui gli elementi epiteliali siano morti per cause di differente natura; allora forse la dissoluzione di essi è causata dai liquidi ancora filtranti da glomeruli che percorrono i canalicoli. La fig. 109 dà un esempio di un tale processo. Fenomeni analoghi furono descritti da Pick, nel fegato d mammiferi, mediante l'iniezione nel coledoco di soluzioni diluite di alcali o di acidi. In alcune cellule vide il protoplasma diventar chiaro e disciogliers poi in un sottile detrito; in altre il citoplasma si faceva invece torbido, poi omogeneo, si frammentava in pezzi che si mescolavano a quelli provenienti da altre cellule e finalmente tutti questi frammenti si dissolvevano. I nuclei

subivano alterazioni di varia natura e in alcuni casi scomparivano al tutto.

Molto spesso la necrosi per colliquazione è determinata da sostanze che esercitano una azione fermentativa, proteolitica, sopra i protoplasmi cellulari. In tal modo agiscono molti prodotti bacterici e specialmente le toxine degli stafilococchi e degli streptococchi. Come è noto questi microrganismi producono infatti degli ascessi, nella formazione dei quali il processo fondamentale è la colliquazione dei tessuti. Secondo Buchner, anche le sostanze proteiche, che costituiscono il corpo della maggior parte dei bacteri (nucleoproteidi), godono di queste proprietà proteolitiche. Allorchè tali sostanze giungono in presenza di cellule di vari tessuti, e specialmente di epiteli (i quali sono particolarmente sensibili alla loro azione), uccidono i protoplasmi e ne provocano poi ulteriormente una disgregazione profonda. Anche

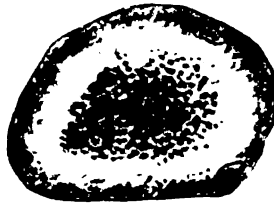



Fig. 109. — Disfacimento granulare degli *epiteli renali di coniglio* (disegno originale).

con le iniezioni parenchimali di fermenti digestivi (pepsina, pancreatina) si può provocare una necrosi per colliquazione veramente tipica.

Finalmente dobbiamo ricordare che, in ispecie negli organi nervosi centrali, si riscontra la necrosi per colliquazione, il più delle volte quale conseguenza di totale anemia (embolie). Tutta la sostanza nervosa necrotizzata si riduce allora ad una poltiglia, in cui non si può riconoscere alcun elemento morfologico, ma che contiene soltanto, sospesi in un liquido sieroso, detriti di varia natura e cioè granuli di sostanze proteiche, goccie di grasso, cristalli di colesterina, ecc. L'esito di questi focolai necrotici può essere diverso nei vari casi: talvolta si ha il riassorbimento della parte liquida e la totale distruzione degli elementi solidi (particolarmente per opera dei leucociti), talvolta si costituisce intorno alla raccolta liquida una membrana di origine infiammatoria e così si ha la formazione di una cisti.

IV. — *Gangrena secca o necrosi per disseccamento.*

Se le cellule necrotizzate si trovano sulla superficie del corpo, in modo che non sia impedita la evaporazione, esse perdono rapidamente la loro acqua e si riducono in ammassi duri, secchi, friabili.

Questo processo avviene identicamente anche in pezzi di tessuto staccati dall'organismo e posti in condizioni d'essiccamento (*mummificazione*). Esso si verifica fisiologicamente nel moncone del cordone ombellicale dei neonati: patologicamente se ne hanno esempi in individui vecchi, che si trovino in condizioni di ricambio assai cattive. In questi, per disturbi trofici, muoiono i tessuti di intiere porzioni di membri, e tali tessuti necrotizzati vanno incontro al disseccamento. Sperimentalmente si può provocare con facilità la gangrena secca nell'orecchio del coniglio, ledendone in un modo qualunque i tessuti, p. es., tuffando l'orecchio nell'acqua bollente.

V. — *Gangrena putrida.*

Anche in questo processo si tratta di alterazioni che avvengono in tessuti morti, come se fossero staccati dall'organismo. Si tratta di fatti di putrefazione, determinati da bacteri, i quali si stabiliscono nei focolai necrotici, e causano la decomposizione dei materiali proteici cellulari; si ha quindi, come nella putrefazione dei cadaveri, una liquefazione dei tessuti accompagnata da svolgimento di gas putridi.

I primi a subire l'influenza di questi fermenti putrefattivi sono i nuclei, che si distruggono rapidamente per un processo di cariolisi, poi si distruggono i citoplasmi delle varie cellule che costituivano l'organo necrotizzato e dei corpuscoli rossi. Da questi processi di scissione risultano: leucina, tirosina, sostanze grasse, pigmenti ematici, i quali ultimi dànno ai tessuti gangrenosi un colorito bleu sporco o nerastro. Talvolta le bollicine dei gas putrefattivi che si svolgono restano nei tessuti, producendo il cosidetto *enfisema gangrenoso.*

C. — Alterazioni cadaveriche della cellula.

I primi studi su questo proposito sono stati fatti dal Tamassia, il quale ha studiato macroscopicamente e microscopicamente le alterazioni indotte dalla putrefazione in vari tessuti. Ricorderemo anche le ricerche di Kühne e di Verworn, sulla morte fisiologica di cellule poste in condizioni di vita sfavorevoli. Hauser esaminò organi di vari animali, a differenti periodi dopo la morte e riscontrò che, sebbene la struttura istologica fosse conservata nelle sue linee generali, tuttavia non si potevano più distinguere i contorni delle singole cellule, ed i nuclei erano tutti scomparsi. La scomparsa del nucleo, nei tessuti conservati asetticamente dopo la morte degli animali, fu osservata anche da Kraus come un reperto costante. Egli vide scomparire dapprima le masse cromatiche dei contorni del nucleo, poi frammentarsi e distrug-

gersi anche i cromosomi più interni ed i nucleoli: contemporaneamente anche il citoplasma si alterava, perdendo la sua struttura particolare, ed acquistando un aspetto omogeneo quasi jalino.

Nei reni le alterazioni cadaveriche furono studiate da Perrando. Il processo si inizia con un rapido e generale intorbidamento granuloso degli epiteli, i quali vanno sfaldandosi e dissolvendosi in granulazioni, che in ultimo sogliono raggrupparsi in modo irregolare, talchè possono far assumere un aspetto uniformemente frammentato al parenchima renale. Secondo Kotsowsky le cellule di organi isolati dall'animale e lasciate per qualche tempo in un ambiente sterile alla temperatura della stanza, perdono la loro forma, si distaccano le une dalle altre, rimanendo talvolta riunite da filamenti. Più tardi si distruggono totalmente. I nuclei pure si alterano e la loro cromatina si dissolve. Assai spesso si formano goccie di grasso sia nel nucleo, sia nel citoplasma.

Più numerose sono state le ricerche fatte su pezzetti di cervello, di cervelletto, di midollo e di gangli spinali, conservati per differenti periodi di tempo, dopo la morte dell'animale da cui questi tessuti erano stati estratti, e a questo proposito ricorderemo i lavori di Sfameni, di Neppi, di Alessi, di Barbacci e Campacci, di Tirelli e di Levi. Quest'ultimo autore ritrovò in un primo stadio un aumento della colorabilità dei citoplasmi cellulari, i quali presentavano anche numerose granulazioni; in un secondo stadio constatò invece uno scoloramento del citoplasma e la scomparsa del nucleo: nel tessuto spiccavano tuttavia i nucleoli, che non avevano ancora perduto la loro affinità per le sostanze coloranti.

Appunti bibliografici.

KLEMM, *Desorganisationserscheinungen der Zelle*, Jahrb. f. wissensch. Bot., Volume 28.

DEMOOR, *Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule*, Arch. de Biologie, Vol. 12, 1893.

KÜHNE, *Untersuchungen über Bewegungen und Veränderungen der kontraktilen Substanzen*, Arch. f. Anat. u. Phys., 1859.

VOLKMANN, *Ueber die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes beim Menschen und Säugethiere*, Ziegler's Beiträge, 1893, T. XII, p. 233.

USCHINSKY, *Ueber die Wirkung der Kälte auf verschiedenen Gewebe*, Ziegler's Beiträge, 1893, Vol. XII, p. 115.

VERWORN, *Fisiologia generale*, Trad. ital. Bocca, 1898.

WEIGERT, *Ueber Croup und Diphteria*, Virchow's Arch., Vol. 70 e 72 e *Ueber die pathologischen Gerinnungen*, Virchow's Archiv, Vol. 79.

COHNHEIM, *Lezioni di patologia generale*, Napoli, 1883.

LITTEN, *Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarct*, Zeitschr. f. klin. Med., Vol. I.

KRAUS, *Ueber die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen*, Arch. f. exper. Pat. u. Pharm., Vol. 22.

ARNHEIM, *Koagulationsnekrose und Kernschwund*, Virchow's Arch., Vol. 120.

ERNST, *Das Vorkommen von Fibrin in Nierencylindern*, Ziegler's Beiträge, Vol. 12 1893.

SCHMAUS und ALBRECHT, *Zur Frage der Koagulationsnekrose*, Deutsche med. Wochenschr., 1899.

PICK, *Versuche über funktionelle Ausschaltung der Leber bei Säugethieren*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1893, T. XXXII, p. 382.

VERWORN, *Die polare Erregung der Protisten durch den galvanischen Strom*, Arch. f. d. ges. Phys., Vol. 45 e 65.

KOTSOVSKY, *Étude sur les modifications des cellules dans leur mort lente*, Arch. des Sciences biologiques de S. Pétersbourg, 1896, Vol. IV.

NAEGELI, *Ueber die oligodynamischen Erscheinungen an lebenden Zellen*, Neue Denkschriften der allgemeinen schweizerischen Gesellschaft für die gesammten Naturwissenschaften, Vol. XXXIII, parte I.

ISRAEL und KLINGMANN, *Oligodynamische Erscheinungen* (v. NAEGELI) *an pflanzlichen und thierischen Zellen*, Virchow's Arch., Vol. 147, 1897.

GALEOTTI, *Azione dei nucleoproteidi sulle cellule e sui tessuti*, Lo Sperimentale, Anno LIV, 1900.

TAMASSIA, *Morfologia dei tessuti in putrefazione*, Rivista sperimentale di Freniatria, I, 1875, p. 335. — *Sulla putrefazione del polmone*, Ibid., II, 1876. — *Putrefazione del fegato*, Ibid., VI, 1880. — *La putrefazione dell'utero*, Ibid., VII, 1881.

HAUSER, *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, Vol. XX, p. 162. Archiv für exper. Pathol. u. Pharmak., Vol. XXII, p. 174.

PERRANDO, *Indagini medico-legali di istologia patologica sopra un rene in putrefazione*, Genova, 1893.

SFAMENI, *Ricerche sperimentali nelle alterazioni artificiali-cadaveriche del sistema nervoso centrale e periferico*, Lo Sperimentale, 1897.

NEPPI, *Sulle alterazioni cadaveriche delle cellule nervose rivelabili col metodo di Nissl*. Rivista di Patologia nervosa e mentale, Vol. II, 1897.

LEVI, *Alterazioni cadaveriche delle cellule nervose studiate col metodo di Nissl*, Rivista di Patologia nervosa e mentale, 1898.

PARTE IV.

Patologia generale del sistema sanguigno

CAPITOLO I.

Disturbi funzionali nella circolazione del sangue.

Disturbi funzionali dell'azione cardiaca. — Alterazioni del ritmo cardiaco: alterazioni nella frequenza dei battiti cardiaci; alterazioni nella sequenza dei battiti cardiaci. — Alterazioni nell'energia della contrazione cardiaca. — Alterazioni nel carattere della contrazione cardiaca. — Dissociazioni funzionali del cuore.

Lo studio intorno alla fisiopatologia della circolazione sanguigna cerca di chiarire la natura e il modo di presentarsi delle *forme generali anormali nell'attività cardiaca*, e di quelle che riguardano la *circolazione anormale del sangue nei vasi.*

Non sarà mai possibile rendersi ragione o interpretare un fenomeno morboso dell'apparato circolatorio, senza la conoscenza esatta della struttura morfologica e della fisiologia di questo sistema. Sono parimenti necessarie le conoscenze intorno ai metodi sperimentali di ricerca, comuni anch'essi tanto alla fisiologia, che alla fisio-patologia del sistema sanguigno.

Noi ci occuperemo da principio dello studio dei turbamenti nella attività tipica del cuore; turbamenti che sebbene in realtà siano un tutto unitario, converrà, a scopo di semplificazione, raggruppare in *disturbi funzionali dell'azione cardiaca*, e in *dissociazioni funzionali del cuore.*

A. — Disturbi funzionali dell'azione cardiaca.

Il cuore, quale motore della circolazione sanguigna, è una pompa a pressione, che, con ritmica e incessante contrazione, spinge il sangue — tessuto liquido — nel sistema vasale di tutto il corpo. Il sangue trasporta ai tessuti del corpo tutti i principii nutritivi, e libera quelli dai prodotti inutili o dannosi.

L'andamento e la direzione del movimento circolatorio vengono assicurati da una determinata successione di tempo nell'attività delle singole rivoluzioni — la grande e la piccola circolazione — e dai rispettivi apparecchi valvolari.

I disturbi funzionali del cuore sono dovuti ad alterazioni nel *ritmo del cuore,* ad alterazioni nell'*energia della contrazione del cuore,* oppure ad alterazioni nel *carattere della contrazione.*

I. — *Alterazioni del ritmo cardiaco.*

Il cuore ha un'attività ritmica, e come in qualsiasi muscolo che lavora, così anche nel cuore lo stato di attività — sistole più diastole — si alterna continuamente con quello di rilasciamento — riposo o pausa. — La sistole, la diastole e la pausa non si effettuano contemporaneamente in tutte le sezioni del cuore, bensì in una data successione di tempo; progredendo l'onda peristaltica di contrazione costantemente dal segmento veno-senoso (automatico) verso il bulbo aortico, ove si spegne. Questa determinata successione di tempo chiamasi il *ritmo del battito cardiaco.* Quest'ultimo sta sotto l'influsso del complesso *apparato nervoso estrinseco* del cuore, sia per la frequenza come per la forza delle singole contrazioni; mentre l'importanza fisiologica dell'apparato gangliare intrinseco è ancora quasi del tutto sconosciuta.

I movimenti del cuore umano si studiano sui tracciati grafici dell'impulso cardiaco — *cardiogrammi* — che trovano una difficile e controversa interpretazione.

Il ritmo cardiaco si può studiare, in tutti i suoi rapporti, mediante il metodo grafico.

Le *anomalie del ritmo cardiaco* si dividono in: 1.° *alterazioni nella frequenza dei battiti cardiaci;* 2.° *alterazioni nella sequenza dei battiti cardiaci.*

Queste alterazioni nel ritmo sono sempre cagionate da quei molteplici fattori, che in condizioni normali influiscono sul numero e sulla sequenza dei battiti cardiaci: generalmente queste alterazioni sono quasi sempre concomitanti con altri disturbi dell'attività cardiaca.

Per determinare il *numero dei battiti cardiaci* si contano per 1 minuto il *polso* o l'*impulso cardiaco,* oppure i *toni* del cuore. In un uomo adulto e sano il numero delle contrazioni del cuore è di circa 72 al minuto; nella donna adulta e sana 80 circa al minuto. In condizioni normali si ha un aumento nel numero delle contrazioni del cuore in seguito all'uso di bevande o cibi caldi, per una forte attività di tutti i muscoli del corpo, per una temperatura ambiente molto elevata e per altre cagioni ancora.

Negli animali il numero dei battiti cardiaci è in una unità di tempo maggiore in quelli piccoli che in quelli grandi; e negli animali giovani esso è maggiore che negli animali vecchi.

Nell'uomo il *numero dei battiti cardiaci diminuisce*, se la temperatura esterna è molto bassa, per ingestione di bevande fredde, durante il sonno. L'età, il sesso, la lunghezza del corpo, l'attività psichica sono fattori che esercitano un influsso sulla frequenza dei battiti cardiaci.

Per *cagioni morbose* abbiamo sovente una *diminuzione* o un *aumento* dei battiti del cuore.

Per *bradicardia* [1]) o *bradisfissia* s'intende una diminuzione della frequenza dei battiti cardiaci in una unità di tempo. Noi troviamo questa alterazione — con genesi varia — assai frequente nell'uomo; quando egli sia affetto:

a) da lesioni di varia natura del sistema nervoso centrale, che interessano il midollo allungato;
b) da malinconia o altre psicosi deprimenti;
c) da qualcuna di quelle malattie del ricambio materiale, che producono un accumulo nell'organismo di sostanze tossiche, come sarebbero gli acidi biliari (itterizia), l'acido lattico; da autointossicazione di varia origine, specialmente bacterica;
d) da avvelenamento per digitale, veratrina od oppio; o da avvelenamento cronico per piombo o da alcoolismo cronico;
e) da malattie infettive (tifo, risipola, reumatismo) nel periodo dell'epicrisi o convalescenza, o talvolta nella polmonite fibrinosa durante la febbre forte;
f) da alcune forme di degenerazione (grassa) del muscolo cardiaco;
g) da raccolte liquide, in grande quantità, nelle cavità del corpo, che, svuotate, tolgono di mezzo un ostacolo circolatorio.

Per *tachicardia* [2]) s'intende l'aumento numerico dei battiti cardiaci in una unità di tempo. Essa si presenta nell'uomo:

a) in alcune nevrosi del cuore, come per esempio nella malattia del Basedow, dove abbiamo talvolta fino 240 contrazioni al minuto;
b) quando venga alterato, per molteplici cause (tumori, degenerazioni di varia natura), il nervo vago al collo;
c) durante intensi dolori (doglie del parto);
d) in alcune psicosi accompagnate da eccitamenti, e nei maniaci;
e) quando vi sono degli ostacoli intensi nella circolazione del sangue;
f) nel periodo acuto di alcune malattie infettive d'origine bacterica;
g) quando si somministrano dosi medie di alcuni veleni, per esempio l'atropina.

Da questa breve enumerazione risulta manifesto che nè la *bradicardia*, nè la *tachicardia* vengono determinate da una causa unica, ma bensì da molteplici cagioni.

2.º Le *alterazioni nella sequenza* dei singoli battiti cardiaci sono abbastanza

---

[1]) βραδύς = lento.
[2]) ταχύς = rapido.

frequenti, come fenomeno concomitante ad altri disturbi funzionali del cuore, ed è perciò che di questo argomento tratteremo ancor brevemente più tardi assieme colle alterazioni del polso.

Questo fenomeno si caratterizza per una ineguaglianza nell'intervallo di tempo, che trascorre fra i singoli battiti del cuore. Questi intervalli, fra le singole contrazioni, talvolta si alterano in modo irregolare, altre volte invece presentano una certa regolarità.

Se la causa determinante la modificazione del ritmo cardiaco può essere, come si è veduto più sopra, di ben diversa natura, il *meccanismo di formazione del ritmo cardiaco patologico* è però sempre dipendente da quei fattori inerenti all'organismo, che sono atti, già in condizioni fisiologiche, a modificare il numero e la sequenza dei battiti cardiaci.

Le ricerche tendenti a chiarire *l'origine del meccanismo, che determina l'aritmia* si fanno coi metodi suggeriti dalla fisiologia sperimentale sul cuore isolato degli animali, e su quello in sito o in dipendenza dello speciale sistema nervoso.

Gli effetti dell'influsso esercitato dalle *diverse temperature* sul cuore isolato o inalterato di animali omeotermi ed eterotermi sono i seguenti: alte temperature producono aumento di frequenza nel ritmo; raffreddamento provoca una diminuzione fino alla soppressione della contrazione ritmica del cuore, anche indipendentemente dalla azione diretta del sangue.

Anche i *veleni*, provengano essi dall'esterno, o dall'attività delle cellule dell'organismo animale, o vengano elaborati da speciali microrganismi, hanno un'azione diretta sul muscolo cardiaco.

La contrazione ritmica del cuore si mantiene negli animali eterotermi e in quelli omeotermi, anche quando quest'organo venga sottratto all'azione speciale del sistema nervoso centrale.

Se il cuore degli animali omeotermi ha una sopravvivenza indipendente assai più breve, ciò è dovuto alle sue esigenze trofiche maggiori, in corrispondenza anche della sua maggiore differenziazione strutturale, e non all'essere esso sotto un più diretto dominio dei centri nervosi.

Il fenomeno fondamentale, che è l'insorgere di eccitazioni automatiche in maniera ritmica nel segmento veno-senoso del cuore, e il loro propagarsi per tutti gli altri segmenti, è, in tutti gli animali, di natura *miogena*, locale, indipendente dal sistema nervoso, dipendente soltanto dalle condizioni di nutrizione, e quindi d'eccitabilità della sostanza miocardica.

I recenti studi sul cuore degli animali omeotermi hanno dimostrato che il cuore irrigato dal sangue può pulsare, con ritmo normale, per molte ore indipendentemente dall'azione del sistema nervoso centrale; al quale resta così l'ufficio di regolare (i fisiologi si contentano per ora di questa espressione assai vaga) in vario modo l'attività cardiaca, mediante impulsi trasmessi al cuore lungo i nervi vaghi e simpatici.

Inoltre partono dal cuore dei nervi centripeti, che esercitano, per via riflessa, un influsso sul cuore e sui vasi sanguigni.

I *nervi cardiaci* sono: il nervo *vago* e altri derivanti dal sistema nervoso *simpatico*.

Anche la conoscenza di questo sistema ci permette di comprendere il *meccanismo di formazione delle alterazioni nel ritmo cardiaco.*

I *nervi cardiaci* del *vago* sono: i rami cardiaci superiori e i rami cardiaci inferiori; quelli del *simpatico*: il nervo cardiaco superiore, che ha origine dal ganglio cervicale superiore, il nervo cardiaco medio, che ha origine dal ganglio cervicale medio, e il nervo cardiaco inferiore, che trae la sua origine dall'ultimo ganglio cervicale e dal primo toracico. Che il vago abbia un'azione inibitoria lo si è dimostrato sui vertebrati. Stimolando il vago si provoca un rallentamento del ritmo di contrazione del cuore o una sospensione (un arresto) del cuore in diastole.

Nei mammiferi questa sospensione per eccitamento del vago non dura oltre un minuto, e prolungando ancor oltre l'azione dello stimolo sul vago, ritorna un battito dopo l'altro, con ritmo dapprima lento, poi successivamente crescente.

La medesima *azione inibitoria del vago* sul cuore si verifica anche nell'uomo. In un decapitato il di cui atrio destro si contraeva ritmicamente, Henle produsse, stimolando il vago, una sospensione tipica dell'azione cardiaca.

Anche l'eccitamento per via meccanica del vago al collo dà per effetto una diminuzione nel numero dei battiti cardiaci. Però qualunque sia la natura dello stimolo che agisca sul vago, ci vuole un po' di tempo (durata della latenza nell'eccitamento del vago), prima che si manifesti la bradicardia, e in questo caso anche la *durata di ogni singolo battito* cardiaco è più lunga del normale (propriamente la pausa fra un battito e l'altro).

In alcuni animali (cane, cavallo) si trovarono differenze quantitative d'effetto sul cuore fra il nervo vago sinistro e il destro, quest'ultimo più attivo (Arloing e Tripier).

È molto probabile che il vago eserciti la sua azione inibitoria direttamente sulle fibre muscolari mediante le sue diramazioni terminali.

Nel cuore dei mammiferi si vuole esistano delle cellule nervose poste nella parete posteriore degli atri, in prossimità dei limiti atrio-ventricolari, le quali stimolate hanno un'azione inibitoria sulla muscolatura (Mc. William).

Spesso si pose il quesito sulla natura dell'azione del vago sul cuore, e sembrerebbe ch'essa fosse *trofica* (anabolica), come lo dimostrano una serie d'esperienze compiute sugli animali, e specialmente quelle del Gaskell sulla variazione positiva della corrente di riposo, svolgentesi sotto l'influenza della stimolazione del vago nell'atrio della testuggine.

Al sistema d'innervazione cardiaca appartengono i *nervi acceleranti e aumentanti*, la cui eccitazione ha per effetto un aumento del numero dei battiti cardiaci e dell'altezza delle sistoli. Il centro di questo apparato nervoso giace nel midollo allungato.

Il massimo di frequenza del battito del cuore, che si ottiene coll'eccitamento di un solo nervo accelerante, non è maggiore di quello che si ottiene per il contemporaneo eccitamento di tutti e due.

Quando cessa l'azione dello stimolo che agisce sui nervi acceleranti l'effetto persiste ancora per un po' di tempo; l'effetto postumo della stimolazione del simpatico è assai più persistente di quello della stimolazione del vago.

Recentemente è stato messo in luce un nuovo effetto della eccitazione del vago e del simpatico nell'atrio della testuggine palustre: quello di rispettivamente elevare e deprimere il *tono atriale;* effetto che si otterrebbe, come primo, con stimolazioni relativamente più deboli di quelle necessarie ad ottenere gli altri effetti (Bottazzi).

Anche per opera de' fenomeni *riflessi* può alterarsi l'attività cardiaca. Sono i *nervi centrifughi* del cuore, tanto inibitori che acceleranti (aumentanti), che possono venir influenzati per mezzo dei nervi centripeti del cuore stesso o di altri nervi centripeti.

I *nervi centripeti* possono, per una azione riflessa, determinare un rallentamento o un aumento della frequenza dei battiti cardiaci.

Il cuore è in grado, mediante i propri nervi centripeti, di mettere in attività dei meccanismi, che mutano le condizioni dell'apparato circolatorio. Negli animali è il nervo depressore, nell'uomo il ramo esterno del nervo laringeo superiore, che contengono fibre del plesso cardiaco.

Se anche i nervi centripeti del cuore non riescono a procurare delle percezioni coscienti, tuttavia essi provocano dei riflessi generali (Budge, Goltz, ed altri).

Si provocano dei *riflessi cardiaci*, come si è detto più sopra, per eccitamento di altri nervi centripeti. Per esempio, l'eccitamento del moncone centrale del tronco del vago al collo esercita un'azione sul cuore: non sappiamo ancora donde provengano le fibre, che esplicano questa attività funzionale.

È possibile che queste fibre provengano dal cuore stesso, o abbiano origine da altri organi, innervati dal vago, e quindi appartengano al gruppo dei nervi centripeti, i quali conducono al sistema nervoso centrale, da tutti gli organi del corpo, gli eccitamenti, che poi vengono ad influire, per atto riflesso, sul cuore.

Se un nervo vago è intatto, l'eccitamento centrale dell'altro produce nei mammiferi un rallentamento dell'attività cardiaca; questo fenomeno manca se anche l'altro nervo vago è leso; il rallentamento è quindi prodotto da un atto riflesso sul vago.

Anche l'eccitamento dei rami del *vago* che provengono dai polmoni, come pure del nervo laringeo superiore e del laringeo inferiore, possono determinare delle alterazioni nella attività cardiaca per via riflessa. Un gonfiamento forzato dei polmoni determina *tachicardia*, che negli animali scompare dopo la sezione del vago: un aumento di pressione intrabronchiale, il parlare a voce alta, il canto, la tosse hanno il medesimo effetto. L'eccitamento con sostanze chimiche della mucosa dei polmoni, escluso il laringe produce la *bradicardia*.

Anche i nervi del *simpatico* esercitano un'azione, per via riflessa, sul cuore; i fenomeni più importanti in proposito li osserviamo coll'eccitamento del simpatico addominale. Si hanno azioni riflesse sul vago eccitando il simpatico addominale; e per questa via si può arrivare fino alla cessazione dei battiti cardiaci. Anche l'eccitamento degli splancnici determina, agendo sul vago, una diminuzione della frequenza dei battiti cardiaci (Asp).

Non solo l'eccitamento dei visceri addominali, a nervi vaghi intatti, determina una diminuzione dei battiti cardiaci, ma anche il gonfiamento dello stomaco ha il medesimo effetto, così l'eccitamento, per qualsiasi causa, della vescica biliare; l'irritamento dei bacini renali provoca da prima un aumento, poi una sensibile diminuzione dei battiti cardiaci.

Anche i *nervi sensitivi* hanno un duplice effetto sul ritmo cardiaco: *lo accelerano o lo rallentano.*

L'eccitamento di questi nervi influisce, molto probabilmente, per via riflessa, sui nervi del cuore. Per azione di stimoli intensi prevale l'opera dei nervi inibitori sugli acceleranti del cuore (Simanowsky). Si può affermare, anche in base a recenti ricerche, che i nervi centrifughi del cuore tanto acceleranti che inibitori, possono subire l'influsso, che viene loro, per via riflessa, da tutti i nervi centripeti.

Il *trigemino* ha, fra i varii nervi sensitivi, un'importante azione sul cuore (Dogiel, Frank, Kratschmer). Bastano leggiere sensazioni di dolore, che partono da un ramo del trigemino per provocare una *tachicardia*, mentre se la sensazione dolorifica è intensa abbiamo l'effetto opposto: la *bradicardia*. Persistenti e ripetute sensazioni di dolore possono influire in modo fatale sull'azione del cuore.

Anche le *condizioni della psiche* possono influire per *via riflessa* sulla frequenza dei battiti cardiaci: queste azioni sono esercitate dal cervello sui centri dei nervi cardiaci e non dimostrano certamente che l'attività cardiaca sia sottoposta all'influsso della volontà.

Farchanoff osservò uno studente di medicina, in condizioni psichiche e respiratorie normali, il quale era capace di aumentare o diminuire la frequenza dei battiti cardiaci, a volontà. Lo scrivente conobbe a Vienna nel 1882 un collega, il dott. Salomè di Pietroburgo, al quale riusciva, a volontà, il medesimo fenomeno.

Sotto l'influsso di stimoli di varia intensità, che agiscono su determinati punti della *zona motrice della corteccia cerebrale*, si ottengono dei turbamenti nella frequenza della contrazione del cuore.

Stimolando fortemente le parti più profonde del *corpo quadrigemino* o il *nucleo caudato* o il *lentiforme* si ha la *bradicardia* (Danilewsky).

Sono tutti questi turbamenti di ritmo cardiaco per *atti riflessi.*

Anche nell'*asfissia* si verificano dei disturbi di ritmo cardiaco, dipendenti da eccitamenti dei vasomotori o dei nervi inibitori del cuore, o dalla nutrizione delle fibre muscolari del cuore.

Anche le *oscillazioni nella pressione del sangue* influiscono sul ritmo cardiaco sia accelerandolo, sia rallentandolo.

Quando la pressione sanguigna aumenta rapidamente vengono eccitati i nervi inibitori (vago) e gli acceleranti del cuore. Secondo la prevalenza dell'uno o dell'altro apparato nervoso, prevarrà la *bradicardia* o la *tachicardia*.

Gli sperimenti intorno all'influenza della pressione sanguigna sul ritmo cardiaco si fanno sugli animali sottraendo il cuore all'azione del sistema nervoso centrale, o lasciandolo in unione con tutti i suoi nervi.

Ma i risultati di questi sperimenti sugli animali non si possono senz'altro riferire al cuore malato dell'uomo. In questo all'aumento della pressione sanguigna il cuore risponde, il più delle volte, con un aumento di frequenza del ritmo, piuttosto che con un rallentamento; se gli ostacoli nel sistema vascolare divengono enormemente piccoli, allora i battiti cardiaci diminuiscono nella frequenza, piuttosto che accelerare.

Le *degenerazioni del sistema nervoso e muscolare* del cuore, dipendenti da varie cause, hanno un influsso sui disturbi ritmici del cuore.

Il *meccanismo* che determina i disturbi nella *sequenza ritmica dei battiti* cardiaci è ancora oscuro. Per l'uomo si devono presumere delle gravi alterazioni della innervazione e della nutrizione del cuore.

Gli sperimenti del Luciani sul cuore dimostrarono che, in determinate circostanze, le contrazioni del cuore si presentano a gruppi, e secondo Rossbach e Langendorff sembra che l'asfissia abbia un influsso su questo fenomeno ancora oscuro.

Nè le ricerche del Gaskell intorno all'influsso del vago sul cuore, nè quelle di Donders sul ritmo dell'eccitamento, hanno portato luce in proposito.

II. — *Alterazioni nell'energia della contrazione cardiaca.*

L'*energia del cuore* si apprezza dalla quantità di sangue ch'esso espelle, in una unità di tempo, nel sistema arterioso, premesso però che gli altri fattori, sopratutto l'ostacolo da vincere da parte dei vasi sanguigni, rimangano inalterati. Però l'*energia del cuore non si può valutare* soltanto dalla quantità di sangue che esso manda nei vasi arteriosi durante una sistole, ma anche dalla forza e dalla rapidità con cui avviene il fenomeno. Noi sappiamo infatti che due sistoli, le quali espellano dal cuore una quantità eguale di sangue con eguale pressione iniziale nel sistema arterioso, aumentano, in modo ben diverso, la pressione arteriosa, a seconda della rapidità nella contrazione del cuore.

La forza e il lavoro del cuore di diversi animali furono argomento di ricerche condotte con varii metodi (vedi, in proposito, Tigerstedt, pag. 146). Si afferma che durante ciascuna sistole del cuore umano vengano lanciati nel sistema aortico, in media, 180 grammi di sangue (Vierordt) e che la pressione aortica sia di 200 mm. di mercurio.

Qualora si ammetta che il lavoro del ventricolo destro sia $^1/_3$ di quello che produce il ventricolo sinistro, si può facilmente calcolare il lavoro complessivo che producono queste due parti del cuore in una unità di tempo (Lukianow); si afferma, che il lavoro del cuore nelle 24 ore sia di 62,208 chilogrammetri; secondo Zuntz questa cifra è esagerata, non corrispondente alla realtà.

Tutti questi sono dati, per quanto riguarda l'uomo, molto approssimativi.

L'*energia della contrazione del cuore*, negli animali omeotermi ed eterotermi indipendentemente dal ritmo, sta sotto il dominio di una speciale innervazione, detta *inotropa* dall'Engelmann.

Coats è stato il primo a dimostrare, coll'uso del manometro, che la sistole del cuore della rana è più debole durante l'eccitamento del vago; e che quale primo effetto dell'eccitamento del vago si presenta una diminuzione nell'energia della contrazione, senza che si rallenti il ritmo del cuore.

Nell'eccitamento del vago il cuore, durante la diastole, è ancor più rilasciato del solito.

Questi risultati ebbero valida conferma in ulteriori ricerche sui ventricoli del cuore di animali eterotermi (Heidenhain, Gaskell), e si potè stabilire anche per il cuore dei mammiferi che è possibile aumentare e diminuire la energia della contrazione mediante l'azione del vago, indipendentemente dall'aumento o diminuzione della frequenza dei battiti cardiaci.

In generale si ammette che i *nervi acceleratori* e quelli *moderatori* del cuore abbiano un diverso ufficio: i secondi diminuiscono la frequenza dei battiti cardiaci, e, per lo meno in qualche sezione del cuore, anche l'ampiezza della contrazione; gli acceleratori provocano un aumento della frequenza dei battiti cardiaci e dell'energia della contrazione.

Pawlow cercò di dimostrare sul cane che queste quattro forme di attività cardiaca dipendono ciascuna da un *nervo speciale*, cosicchè si avrebbero *quattro specie di nervi centrifughi*. Alle conclusioni del Pawlow aderiscono alcuni fisiologi e patologi.

I maggiori particolari su quest'argomento si trovano nelle pubblicazioni di Pawlow, di Lukianow e di Tigerstedt.

Ma, essendovi autori i quali credono che i vari effetti della stimolazione dei nervi cardiaci rappresentino variazioni di un'unica proprietà generale dei medesimi (Murkens), crediamo essere più prudente per ora, anzi che di varie specie di fibre nervose, parlare di *varie categorie di effetti* consecutivi alla stimolazione dei nervi. Gli effetti finora studiati sono stati classificati e denominati nel seguente modo dall'Engelmann.

a) Effetti *cronotropi*, che riguardano cioè il *tempo della sequenza dei*

battiti, e che si operano esclusivamente nel segmento automatico veno-senoso del cuore.

b) Effetti *inotropi*, che indicano variazioni della forza delle contrazioni cardiache.

c) Effetti *dromotropi*, riguardanti la propagazione dell'onda d'eccitazione e di contrazione lungo il tubo cardiale.

d) Effetti *badmotropi*, che interessano l'irritabilità stessa della sostanza muscolare del cuore.

A questi il Bottazzi ha aggiunto una 5.ª categoria, di effetti *tonotropi*, in relazione con le variazioni del *tono* del muscolo cardiaco, una proprietà fisiologica di questo altrettanto importante quanto la *ritmicità*, la *contrattilità*, la *conduttività* e l'*irritabilità*.

Per cause morbose l'*energia della contrazione* si modifica o con un *aumento* — *ipercinesi* — oppure con una *diminuzione* — *ipocinesi* — della intensità. Queste alterazioni si presentano spesso nelle medesime condizioni nelle quali appare aumentato o diminuito il numero dei battiti cardiaci.

L'*aumento dell'energia di contrazione* si trova:

a) nelle ipertrofie primarie e secondarie senza degenerazione del muscolo cardiaco, nelle quali forme il ritmo dei battiti è spesso inalterato;

b) nelle nevrosi del cuore;

c) negli stati maniaci accompagnati da tachicardia;

d) nello stadio iniziale della febbre in malattie infettive.

La *diminuzione dell'energia di contrazione* si trova:

a) nelle varie forme di sincope;

b) negli ammalati che superarono una malattia cardiaca grave;

c) nei processi febbrili protratti;

d) nelle varie degenerazioni del muscolo cardiaco;

e) in alcuni stati di depressione nervosa;

f) negli ultimi periodi delle malattie infettive febbrili (difterite).

Sul *meccanismo di formazione* di queste anomalie nella energia di contrazione del cuore abbiamo conoscenze scarse; è molto probabile che l'origine di questi disturbi funzionali si debba cercare non solo nella innervazione del cuore, ma anche nelle sue condizioni di nutrizione.

III. — *Alterazioni nel carattere della contrazione cardiaca.*

Le alterazioni nel *carattere della contrazione del cuore* sono quelle, che si manifestano con dei rapporti anormali di tempo fra i singoli elementi di un'*unica rivoluzione cardiaca*.

Dalle ricerche fisiologiche conosciamo che il periodo sistolico-diastolico del ventricolo nell'uomo, il cui polso ha la frequenza di 74-94 battiti al minuto, ha la durata di 0,327-0,301 secondi, mentre in un uomo con 32 battiti al minuto, il periodo sistolico-diastolico ventricolare ha la durata di 0,307-0,325 secondi.

La durata della sistole (periodo sistolico più diastole) si fa più breve quando è maggiore la frequenza, ma non è proporzionale a questa.

Se, in seguito ad un lavoro muscolare, viene accelerata l'attività cardiaca, la durata del periodo sistolico-diastolico ventricolare non diminuisce di molto. Se la frequenza dei battiti sale da 63 a 124 al minuto, la durata del periodo sistolico-diastolico scende da 0,382 fino a 0,199 secondi.

Secondo Landois nell'uomo sano e coricato, con un polso di 55-65 pulsazioni al minuto, la durata del periodo sistolico-diastolico sarebbe di 0,300-0,327 secondi.

Nell'uomo (con una frequenza del polso di 70 battiti al minuto) la durata del periodo sistolico-diastolico sarebbe di 0,379 secondi e quella della diastole di 0,483 secondi (Edgren).

Da queste osservazioni e da altre (Thurston, Stockmann) risulta che, non ostante le rilevanti oscillazioni nella frequenza del polso, la durata del periodo sistolico-diastolico ventricolare rimane meravigliosamente costante.

I *nervi cardiaci* hanno certamente un influsso sulla durata del periodo sistolico-diastolico del ventricolo. Queste modificazioni di frequenza avvengono principalmente a spese della pausa totale del cuore [1].

Eccitando, negli animali, il nervo vago con stimolo di tale intensità da produrre un rallentamento, ma non la sospensione, dell'attività cardiaca, si osserva che tanto la diastole (pausa), quanto la sistole hanno una durata più lunga del solito (Klug).

La durata del periodo sistolico-diastolico e della pausa dei ventricoli è più lunga dopo l'eccitamento del vago, che non prima, ma l'aumento della durata è più accentuato nella pausa (Frey).

Coll'eccitamento dei nervi acceleranti del cuore, si accorciano in durata il periodo sistolico-diastolico e la pausa dei ventricoli: però quest'ultima in grado maggiore (Baxt).

Ecco i risultati ottenuti da Baxt.

Cuore normale.

Durata della sistole (periodo sistolico-diastolico) ventricolare	Durata della diastole (pausa) ventricolare
0,253 sec.	0,299 sec.
0,255 »	0,292 »
0,247 »	0,265 »
0,259 »	0.338 »

Eccitamento dei nervi acceleranti del cuore.

Durata della sistole (periodo sistolico-diastolico) ventricolare	Durata della diastole (pausa) ventricolare
0,210	0,044
0,203	0,051
0,188	0,068
0,188	0,074

Ad onta delle rilevanti varietà nella frequenza del polso, le variazioni

[1]) Va rammentato che vi è una *pausa totius cordis* brevissima, che esiste sempre quando l'attività cardiaca è anche mediocremente accelerata, e durante la quale tutti i segmenti cardiaci, dal seno venoso al ventricolo, sono immobili.

nella durata del periodo sistolico-diastolico sono ristrette entro confini limitatissimi, in un solo individuo, come pure in diversi individui della stessa specie; assai più che non lo siano le variazioni nella durata della pausa ventricolare.

I *mutamenti nella frequenza del polso* avvengono principalmente a carico della pausa e solo in minima parte a carico del periodo sistolico-diastolico.

Trascorso il periodo sistolico-diastolico del ventricolo, il cuore rimane in quiete, in una pausa, la cui durata dipende sopratutto dalla sequenza dei battiti cardiaci, poichè essa diminuisce coll'acceleramento e aumenta col rallentamento del cuore. La pausa è interrotta dalla contrazione degli atri; questa è di breve durata e subito dopo la segue quella dei ventricoli (Tigerstedt).

È noto, come in condizioni normali il cuore batta in tre tempi: il primo tempo della rivoluzione cardiaca appartiene al primo tono; il secondo è dato da una breve pausa e dal secondo tono; il terzo tempo è una pausa più lunga, che divide il secondo tono di una rivoluzione dal primo della rivoluzione successiva.

In un'alterazione del cuore, che si chiama *embriocardia*, questo carattere della contrazione del cuore scompare, e, invece di tre, abbiamo due tempi: i due toni sono di eguale intensità e timbro, la differenza tra le due pause si eguaglia (Huchard).

Spesso, ma non sempre, havvi contemporaneamente la tachicardia con circa 160 battiti al minuto.

L'*embriocardia* si ha in alcune malattie infettive (tifo addominale), talora nelle affezioni croniche del cuore, e in qualche avvelenamento.

L'*embriocardia* ha una *genesi* ancora incerta, ed è probabilmente provocata da un eccitamento dei nervi acceleranti e dell'*ansa Vieussenii*, che fa parte dei nervi acceleranti (Baxt).

B. — Dissociazioni funzionali del cuore.

Le conoscenze che abbiamo sui *centri nervosi intracardiaci* ci insegnano che le varie sezioni del cuore posseggono un'attività ritmica e un proprio automatismo più o meno sviluppato.

Tuttavia queste sezioni non pulsano con un ritmo corrispondente alla propria potenzialità, ma bensì pulsano in armonia col ritmo di quella sezione, che possiede l'automatismo più sviluppato: obbediscono a quest'ultima sezione, che rappresenta la guida del battito cardiaco (Tigerstedt).

Quindi l'automatismo delle altre sezioni del cuore non è che potenziale, e non ha valore in condizioni del tutto normali di quest'organo.

I turbamenti di questa armonia o coordinazione cardiaca chiamansi *dissociazioni funzionali del cuore*.

Le dissociazioni funzionali cardiache si presentano non raramente nell'uomo, nel cuore del quale si osservano, di conseguenza, disturbi nell'attività che si limitano a singole sezioni.

Un esempio di queste forme morbose rappresenta la cosidetta *emisistolia intermittente* (Leyden, Malbranc), nella quale talvolta i due ventricoli si contraggono sincronici, altre volte non è attivo che il ventricolo destro. Questo disturbo funzionale si osserva in alcuni *vizi cardiaci* (insufficienza della valvola bicuspide, ipertrofia e dilatazione del ventricolo destro).

Nelle *neurosi tipiche motrici* (malattia del Basedow), nelle *neurosi tipiche sensorie* (stenocardia) si presentano alterazioni parziali (modificazione delle dimensioni di singole sezioni del cuore), che scompaiono negli intervalli in cui la funzione del cuore non è alterata (Botkin).

Una contrazione asincronica dei ventricoli si manifesta nella *emisistolia eterocronica*, fenomeno questo che riceve dai clinici una interpretazione incerta (Leyden, Bozzolo).

I dati anatomici e clinici di cui disponiamo sulle dissociazioni funzionali del cuore non sono sufficienti per spiegare il *meccanismo di formazione* di questi disturbi; si arriva meglio alla meta mediante la patologia sperimentale.

I fisiologi intrapresero degli sperimenti sugli animali a sangue caldo — trascuriamo qui quelli sugli animali a sangue freddo — sulla coordinazione dell'attività cardiaca in rapporto ai *centri intracardiaci*, indipendentemente dal sistema nervoso centrale.

L'eccitamento diretto, con una corrente indotta tetanizzante, delle pareti dei ventricoli, produce nei mammiferi un mutamento curioso nell'attività ritmica del cuore. La contrazione di tutte le fibre non è sincrona, ma alternante, sorgendo così un movimento ondulatorio della parete ventricolare: forma di contrazione che venne chiamata *delirium cordis* (Ludwig e Hoffa). Quando cessa lo stimolo, che determinò questa alterazione, il ritmo ritorna normale, purchè l'intensità e la durata dello stimolo non abbiano prodotto la morte dell'animale per *delirium cordis*.

Il *delirium cordis*, che si provoca anche facendo passare correnti d'induzione tetanizzanti attraverso la gabbia toracica intatta, insorge, secondo Kronecker, per le lesioni prodotte al *centro coordinatore del cuore* (Kronecker, Schmey, Lée e Gley), che dovrebbe risiedere nel termine inferiore del terzo superiore del setto ventricolare; mentre, secondo le dottrine *miogeniche*, sarebbe un effetto d'uno squilibro funzionale delle fibre muscolari.

Mc. William fa dipendere il delirio del cuore, non già dal sistema nervoso intracardiaco, ma dall'azione che esercita lo stimolo elettrico, termico o meccanico sulla muscolatura.

Vulpian osservò negli animali un *delirio degli atri isolato*, che però si rimette rapidamente al normale.

Gli sperimenti sul *delirium cordis* degli animali sconsigliano l'applicazione di correnti indotte nella regione cardiaca dell'uomo (Tigerstedt).

Anche l'*apparato nervoso estracardiaco* è compartecipe alle dissociazioni funzionali del cuore.

Il *vago* esercita differenti influssi sulle *varie sezioni del cuore:* fenomeno questo non ancora interpretato in modo soddisfacente, poichè venne studiato principalmente sugli animali a sangue freddo.

Sappiamo, da questi studi, che gli effetti dell'eccitamento del vago, di solito, riescono più forti negli atri che nei ventricoli; questi pulsano ancora, mentre quelli pulsano appena o sono già in quiete.

Gaskell osservò, eccitando il vago, la sospensione nella trasmissione dello stimolo da una sezione del cuore alla susseguente, e William osservò nei mammiferi un ritmo dei battiti più rapido nell'atrio che nel ventricolo, benchè quest'ultimo avesse conservata la sua eccitabilità normale: lo stimolo, in questo caso, non veniva trasmesso da una sezione all'altra.

Anche l'eccitamento dei *soli nervi acceleranti* può produrre una dissociazione cardiaca (Pawlow): il ritmo degli atri si fa in questi casi più rapido, mentre i ventricoli non aumentano le pulsazioni.

Altri studi sperimentali su questo argomento li dobbiamo a Dobroklowsky.

Si può determinare, mediante l'*asfissia*, una dissociazione funzionale del cuore e precisamente l'*emisistolia*. Nei conigli curarizzati e con i *nervi vaghi* tagliati, l'emisistolia si presenta col seguente carattere: da prima si contrae il ventricolo sinistro, indi il destro, poi nuovamente il sinistro e così di seguito per alcuni minuti, senza che avvengano contrazioni fibrillari del muscolo. Nell'asfissia gli atri si vedono contrarsi 7 o 8 volte di più dei ventricoli (Lukianow).

Infine alcuni vogliono che certe dissociazioni funzionali del cuore abbiano origine da *lesioni* dei suoi *vasi coronari.*

È noto che, nell'uomo e negli animali superiori, vi sono due arterie coronarie, la destra e la sinistra, che partono dall'aorta. Il cuore sinistro viene irrigato esclusivamente dall'arteria coronaria sinistra; il cuore destro dalla arteria coronaria destra, e da un ramo dell'arteria coronaria sinistra che va ad una piccola sezione del suo ventricolo.

Sono noti dalla fisiologia i numerosi e molteplici sperimenti intrapresi legando uno o l'altro dei rami principali delle arterie coronarie, e i disturbi nella coordinazione dell'attività cardiaca osservati dopo quest'atto operatorio: irregolarità di contrazione del ventricolo sinistro con l'arteria coronaria compressa o legata, e contrazioni fibrillari, vermiformi, peristaltiche delle fibre muscolari del ventricolo e dell'atrio, fino a cessazione completa della contrazione del ventricolo e dell'atrio sinistro, mentre il destro si contrae quasi regolarmente (*delirium cordis*).

Questi turbamenti funzionali si credono oggi dipendenti non già da disturbi di nutrizione conseguenti alla legatura delle coronarie, ma piuttosto dovuti a quelle lesioni della parete muscolare del cuore, che sono inevitabili durante il difficile e delicato atto operatorio, che si compie sugli animali. Prova ne sia che le dissociazioni cardiache credute conseguenza della legatura delle arterie, si hanno parimenti producendo delle lesioni nella parete dei ventricoli, senza impedire la circolazione del sangue nelle arterie coronarie e senza lederle in alcun modo.

Secondo alcuni osservatori, i disturbi dell'attività dei ventricoli, in seguito alla legatura di una coronaria, sono cagionati, più che dalla lesione del muscolo stesso, da quella dei nervi che in quello decorrono (Lukianow ed altri).

Gli esperimenti compiuti sulle coronarie, comprimendo o legando l'una o l'altra, dimostrano che i disturbi funzionali che ne derivano sorgono, più che per opera dell'impedito afflusso del sangue, dalle lesioni anatomiche accessorie dell'atto operatorio, e non contribuiscono a rendere facile l'interpretazione dei disturbi funzionali e della morte, che avviene nell'uomo affetto da *stenosi* dei rami delle arterie coronarie, a sviluppo cronico.

Queste stenosi dei vasi coronari apportano dei disturbi di nutrizione del muscolo, che si manifestano con metamorfosi di varia natura e necrosi degli elementi muscolari, atrofia o neoformazione di tessuto connettivo.

Appunti bibliografici.

Non si può intraprendere lo studio dei disturbi funzionali nella circolazione del sangue, senza le conoscenze *fisiologiche* dell'argomento. Si consulti perciò sulla funzione meccanica del cuore, e precisamente sul meccanismo della contrazione cardiaca, sulla sequenza dei movimenti del cuore, sulla durata delle varie fasi della rivoluzione cardiaca, il lavoro di LAHOUSSE nel *Dictionnaire de Physiologie* par Charles Richet, t. IV, Paris, 1899, dove si trova raccolta tutta la principale bibliografia su tutti questi argomenti.

Sull'innervazione del cuore e particolarmente sul sistema nervoso intracardiale, sul sistema nervoso extracardiale, intorno all'azione sul cuore del nervo pneumogastrico, sull'azione dei nervi acceleranti, intorno ai nervi centripeti del cuore, intorno all'azione dei nervi sensitivi sul cuore, sulle teorie d'innervazione del cuore ed altri argomenti affini si consulti E. DE CYON, *Dictionnaire de Physiologie*, t. IV, Paris, 1899.

Sono necessarie parimenti, per lo studio della patologia, le nozioni sulla fisiologia generale del cuore, segnatamente quelle che interessano la natura della contrazione cardiaca, e la ritmicità del muscolo cardiaco. A questo proposito si legga BOTTAZZI e FANO nel *Dictionnaire* (t. IV), sopra citato. Si vegga inoltre BOTTAZZI: *Fisiologia del cuore embrionale*, Pubblicazioni del R. Istituto superiore, 1897, nel quale lavoro sono ricordate anche le ricerche di FANO sul cuore embrionale.

ROLLETT, *Fisiologia (circolazione e sangue)*, nell'Hermann's Handbuch der Physiologie 1881-86.

VIERORDT, *Anat. physiolog. u. physikalische Daten u. Tabellen*, Jena, 1893.

TIGERSTEDT, *Die Physiologie des Kreislaufes*, Lipsia, 1893.

Intorno ai disturbi funzionali dell'azione cardiaca vedi:

GLAUZ, *Tachychardie*, Inaug. Dissert., Würzburg, 1888.

SÉE, *Traité des maladies du coeur*, tom. I, Paris, 1889.

GERHARDT, *Malattie del cuore* (ed. ted.), Vienna e Lipsia, 1891.

GROSSMANN, *Ueber die Aenderung der Herzarbeit, durch centrale Reizung von Nerven.* Zeitschr. f. klin. Med. 1897.
EICHHORST, *Patologia e terapia*, Vol. II (ed. ital.), Milano, 1895.
HUCHARD, *Maladie du coeur et de vaisseaux* (ult. ed. fr.), Paris, 1889.
WITWICKI, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1895. (Tratta delle malattie funzionali del cuore).
OTT, *Tachycardie*, Prager Med. Woch., 1882.
GROB, *Bradycardie*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 42.
RIEGEL, *Bradycardie* (contiene molti dati sulla diminuzione di frequenza dei battiti cardiaci e la letteratura), Zeitschr. f. klin. Med., Vol. 17.

Sulle alterazioni nel ritmo cardiaco si consultino oltre i trattati di fisiologia sopra citati:

KNOLL, *Sitzungsberichte d. Wiener Akad.*, LXVI, III Abth.
SPALLITTA, *Azione della bile sui movimenti del cuore*, Archivio per le Scienze Mediche, XI.
PREISENDÖRFER, *Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, Vol. 27.
HEINRICUS, *Zeitschrift f. Biologie*, Vol. 26.
HIS und ROMBERG, *Fortschritte d. Med.*, 1890.
FRANCOIS-FRANCK, *Arch. de physiol. norm. e path.*, 1889.
Si consulti inoltre pag. 360-361 del LUKIANOW, *Allg. Patholog. des Gefässsystem*, Lipsia, 1894.
HEUSCHEN. *Jena*, 1898. (Tratta della dottrina dell'aritmia) (ed. ted.).

Per le alterazioni nell'energia e nel carattere dell'attività cardiaca si consultino oltre i Trattati speciali più volte ricordati e specialmente quello di TIGERSTEDT, e l'altro di LUKIANOW, le seguenti pubblicazioni:

ZUNT, *Die Ernährung des Herzens und ihre Beziehungen zu seiner Arbeitsleistungen*, Leipzig, 1892.
ROMBERG, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Vol. 18.
v. BASCH, *Allg. Phys. u. Pathol. des Kreislaufes*, Wien, 1892.
PAWLOW, Ricerche pubblicate in periodici russi e ricordate ampiamente dal LUKIANOW (l. c.).
WINCKLER, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1898.
Si passino inoltre in rivista gli *Archives de physiologie normale et pathol.*, del 1888-1900, e l'*Arch. f. exper. Pathol- u. Pharmakologie*, dal Vol. XX in poi, HEIDENHAIN, *Pflüger's Archiv*, Vol. XXVII, dove vi sono molti lavori su questo argomento.

Sull'embriocardia:

ROMMELAERE, *De l'accélération cardiaque extrême*, Bruxelles, 1883.
GILLET, *De l'embryocardie*, Thèse de Paris, 1888.

Sulla dissociazione cardiaca e sulle alterazioni delle coronarie, ecc., si consulti:

REBATEL, *Recherches exp. sur la circulation dans les artères coronaires*, Thèse de Paris, 1872.
LEYDEN, *Virchow's Archiv*, Vol. 44, 65.
MALBRANC, *Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, 1877.
BOZZOLO, *Arch. per le Scienze mediche*, Vol. I.
UNVERRICHT, *Systolia alternans*, Berliner klin. Woch., 1890.
RIEGEL, *Zur Lehre von der Herzirregularität und Incongruenz in der Thätigkeit der beiden Herzhälften*, Wiesbaden, 1891 (lavoro molto importante che tratta della dissociazione cardiaca).
KNOLL, *Sitzungsberichte d. Wiener Akad.*, 1890.
SCHATILOFF, *Ueber die verschiedenartige Formen der functionelle Dissociation des Herzens*. Zeitschr. f. Biologie, 1899 (raccoglie la letteratura recentissima sull'argomento).

Cohnheim e Schulthess-Rechberg, *Virchow's Archiv*, Vol. LXXXV (conseguenze dell'occlusione delle coronarie).
Fenoglio e Drogoul, *Archiv. ital. de Biologie*, Vol. IX.
Hüber, *Virchow's Archiv*, Vol. LXXXIX.
Wieczovek. *Inaug. Dissertat.* Greifswald, 1891 (sulle coronarie).
Bettelheim, *Zeitschr. f. klin. Med.*, Vol. XX.
Heuschen, *Zur akuten Dilatation beim Alkoohol-Herzen, etc.*, Jena, 1898.

CAPITOLO II.

I vizi cardiaci e loro conseguenze per il cuore e per la circolazione sanguigna.

Vizi cardiaci in generale. — Dottrina delle compensazioni cardiache e i disturbi nella compensazione cardiaca. — Insufficienza esclusivamente funzionale del cuore. — Cause dei vizi cardiaci. — Natura ed entità dei fenomeni circolatori provocati dai vizi cardiaci. — Intorno ai vizi cardiaci d'origine nervosa. — Affezioni idiopatiche del cuore.

A. — Dei vizi cardiaci in generale.

I *vizi cardiaci* si riconoscono dai disturbi funzionali, che presentano gli ostii e l'apparecchio valvolare del cuore. È opinione generale, benchè combattuta di recente da qualcuno, che si debbano definire quali vizi cardiaci soltanto quelle alterazioni funzionali, che sono cagionate da *modificazioni permanenti anatomiche del cuore*, e non quelle alterazioni funzionali valvolari, che derivano da semplici disturbi funzionali di contrazione dei muscoli papillari, disturbi che rendono insufficienti temporaneamente le rispettive valvole (Botkin).

Per maggiore chiarezza sarà opportuno rammentare che i vizi cardiaci si dividono in due gruppi fondamentali: in quello che comprende le *stenosi — ristringimenti — degli ostii*, e in quello che comprende la *insufficienza — incompleta chiusura — dell'apparecchio valvolare*.

Secondo la *sede* della malattia, si distinguono: stenosi dell'ostio cardiaco sinistro, o delle valvole aortiche; insufficienza delle valvole mitrali, o delle seminulari dell'aorta, ecc.; si hanno inoltre combinazioni di insufficienza con stenosi della mitrale, insufficienza e stenosi della valvola della arteria polmonare ed altre combinazioni ancora.

Nelle malattie del cuore si possono riscontrare tutte le combinazioni di alterazione del lavoro cardiaco, e queste sono ancora più rilevanti allorchè alle alterazioni del cuore si associano quelle dei vasi arteriosi.

Il cuore, con vizi valvolari, deve eseguire un maggiore lavoro di prima:

espellere dai ventricoli una maggiore quantità di sangue, o è costretto, nel contrarsi, a vincere un'aumentata resistenza, senza che per giunta il numero dei periodi sistolici-diastolici diminuisca o si allunghi la loro durata. In questi casi si formano — nelle rispettive sezioni del cuore — delle *ipertrofie*. Così ad esempio nella stenosi dell'ostio aortico si ha l'ipertrofia del ventricolo sinistro, e una ipertrofia si ha parimenti nel ventricolo sinistro allorchè la valvola mitrale è insufficiente. Talvolta, come si vedrà in seguito, l'ipertrofia della parete ventricolare o quella degli atri è preceduta da una dilatazione della relativa cavità cardiaca.

Nel cuore quindi c'è senza dubbio la tendenza a vincere, non solo *l'aumento delle resistenze circolatorie* che ad esso si oppongono, ma anche gli effetti dell'aumentato riempimento delle sue cavità (come avviene nella insufficienza delle valvole), mediante un maggiore svolgimento di forza, lasciando possibilmente invariato il tempo normale della circolazione sanguigna.

Come mai questo eccesso di lavoro richiesto dal cuore, per vincere insolite resistenze circolatorie o insoliti riempimenti delle sue cavità, provoca un necessario aumento nell'attività del ricambio materiale, e un conseguente aumento di volume — ipertrofia — della muscolatura cardiaca?

Una soddisfacente spiegazione di questo fenomeno ci dà la *dottrina delle compensazioni cardiache*, la quale è collegata a quella *dei disturbi nella compensazione cardiaca.*

B. — La dottrina delle compensazioni cardiache e i disturbi nella compensazione cardiaca.

È un fatto più volte dimostrato, e ch'ebbe ormai luminose conferme sperimentali, che gli organi del corpo animale ben di rado, e soltanto in via eccezionale, esplicano la *massima energia di lavoro* di cui essi sono capaci.

Questa capacità di cui dispone un organo, e che in condizioni fisiologiche viene ben raramente utilizzata, chiamasi *forza di riserva.*

Questa forza di riserva, comune al tessuto muscolare, a quello epiteliale, ghiandolare, nervoso, ecc., è anche propria dell'apparato circolatorio, il quale, a sua volta, è atto, in determinate circostanze, ad effettuare un lavoro eccezionalmente energico.

Similmente come ciascun organo effettua un lavoro specifico — i muscoli si contraggono, gli elementi ghiandolari secernono — del pari anche la forza di riserva di ciascun organo è *specifica*. E così anche il cuore, chiamato all'improvviso a superare delle maggiori resistenze circolatorie, si dovrà di conseguenza contrarre con maggiore energia e più di frequente; egli quindi adatta la propria energia di contrazione all'aumento di lavoro, che da esso si richiede.

Con ciò il cuore si *accomoda*, mediante la sua forza di riserva, alle nuove esigenze di aumentato lavoro.

Alla constatazione di questi fenomeni ci condussero principalmente le esperienze del Rosenbach, che ricorderemo più tardi.

Sulla modalità con cui avviene questo *adattamento* o *accomodamento* del cuore non regna accordo fra i patologi.

È possibile che la nuova più energica contrazione del muscolo cardiaco si compia in seguito all'azione del nuovo potente stimolo che agisce sull'apparecchio nervoso del cuore (*innervazione extracardiaca*); oppure, come piuttosto si tenderebbe ora ad ammettere (v. Frey, Krehl, Romberg), agendo lo stimolo anormale direttamente sulle fibre muscolari del cuore.

Nella prima ipotesi la forza di riserva verrebbe quasi sprigionata mediante la mediazione riflessa di un apparato nervoso: nella seconda ipotesi, senza l'influsso del sistema nervoso, per opera di una forza inerente all'*apparato* muscolare *automatico* proprio del cuore. A favore di questa ultima ipotesi sta l'osservazione che l'adattamento del cuore si compie durante una contrazione sistolica, in un tempo minore di quello che richiede il compimento di un atto riflesso (v. Frey).

La *potenzialità di accomodamento* del muscolo cardiaco, quando aumenta il lavoro che questo deve produrre, è direttamente proporzionale alla sua forza di riserva. Un cuore allenato all'aumento di lavoro avrà sempre una maggiore quantità di forza di riserva di quello non allenato.

Fin'ora noi abbiamo considerato quel processo di adattamento o accomodamento che si svolge nel cuore allorchè esso riesce, ad onta degli improvvisi nuovi ostacoli della circolazione (resistenza circolatoria), a mantenere, mercè la sua forza di riserva, un giusto equilibrio nel sistema circolatorio, ma non abbiamo considerato la parte che prendono i vasi sanguigni, allorchè queste nuove improvvise condizioni appaiono nel sistema circolatorio.

In tal caso, si stabilisce talvolta l'equilibrio circolatorio anche per virtù di uno dei molteplici *meccanismi regolatori dell'organismo*. E vediamo un esempio di tal fenomeno quando, aumentata sensibilmente la pressione in un circoscritto territorio vasale, diminuisce, per via riflessa, quella di un altro territorio vasale corrispondente; alleggerendo così il lavoro del cuore stesso.

La proprietà di adattamento del cuore, nonchè l'attività dei meccanismi regolatori speciali del sistema vasale sanguigno, si esplicano bene spesso durante la funzione normale complessa del sistema circolatorio e respiratorio. È quindi l'organismo sano quello che più specialmente si accomoda mediante la forza di riserva inerente al muscolo cardiaco e ai suoi meccanismi regolatori, alle mutabili esigenze della vita normale.

Ma l'attività dei congegni regolatori fisiologici non basta quando, per un ostacolo morboso — per esempio in seguito alla rottura di una valvola cardiaca — il *danno* che ne deriva al sistema circolatorio è divenuto *permanente*.

Allora al danno funzionale, al disturbo patologico vien posto riparo, e l'equilibrio circolatorio si ristabilisce mediante un compenso: l'*ipertrofia compensatoria del cuore*. E così al difetto cardiaco viene provveduto, in parte almeno, con un duraturo aumento di energia di lavoro del cuore: la sua forza di riserva, che durante lo stato fisiologico di quiete o di moto dell'organismo non veniva completamente utilizzata, ora entra subito in azione.

Un cuore con un *vizio valvolare*, ma fornito di una valida ipertrofia compensatoria possiede anch'esso una certa forza di riserva nelle sue fibre muscolari e tale da renderlo capace di adattarsi, entro certi limiti, alle esigenze della vita normale: ma qui i limiti di accomodamento sono però molto più ristretti che nel cuore normale, giacchè la forza di riserva di un cuore con difetto valvolare è, nonostante l'ipertrofia, così piccola, che nelle mutabili esigenze della vita essa viene, in un dato momento, a mancare.

Se si esaurisce al fine qualsiasi muscolo cardiaco normale, che sia di necessità obbligato ad un lavoro di *contrazione massima*, tanto più facilmente ciò avverrà al cuore affetto da vizio, che è obbligato frequente mente ad un lavoro massimo o quasi.

Quando nel cuore con difetto cardiaco viene momentaneamente a mancare la forza di riserva, si ha un *disturbo nella compensazione*, il quale, alle volte, rimane costante, e porta alla perdita della compensazione e, infine, al silenzio dell'attività cardiaca.

Il *disturbo nella compensazione* va bene distinto dalla *semplice insufficienza cardiaca*, come si ha in un cuore perfettamente normale nella sua struttura e nel suo funzionamentò valvolare, il quale diviene semplicemente insufficiente, in seguito ad uno strapazzo acuto, o a malattie infettive febbrili.

Però anche un cuore affetto da vizio valvolare, se allo stato di quiete dell'individuo malato produce ormai dei gravi disturbi respiratori, circolatori, ecc., diviene anch'esso, nonostante la sua ipertrofia muscolare, insufficiente all'organismo per uno *squilibrio nella compensazione*.

Va notato, a questo proposito, che il cuore ipertrofico, qualunque sia la causa di questo suo stato (vizio cardiaco, arteriosclerosi, nefrite cronica, ipertrofia idiopatica), si stanca molto facilmente; esso riesce perciò insufficiente a resistere ad ostacoli che un cuore normale vincerebbe senza la minima difficoltà!

Per quale ragione il *cuore ipertrofico* diviene più facilmente *insufficiente* di quello normale?

Questo fenomeno dipenderebbe (Krehl e Romberg) non già dall'ipertrofia (Bollinger, Rieder ed altri), per sè stessa, poichè vi sono dei muscoli volontari ipertrofici che giammai divengono insufficienti (bicipite), ma

dall'esistenza in tali cuori ipertrofici di processi recenti od obsoleti di natura infiammatoria e degenerativa, che li rendono meno resistenti.

Sembra però che nei casi di cosidetta *ipertrofia idiopatica*, quale si riscontra nell'alcoolismo, nell'eccesso di alimentazione o di lavoro muscolare, queste alterazioni delle fibre muscolari sieno tutt'altro che frequenti (Rieder), eppure anche tali cuori divengono insufficienti.

Martius opina che l'origine dell'insufficienza nel cuore ipertrofico, con vizi valvolari di poi compensati, si deve alla poca forza di riserva ch'esso possiede; poichè la quantità di energia necessaria per ottenere il mantenimento duraturo della circolazione in un tale cuore è maggiore, che l'aumento della forza prodotto mediante l'ipertrofia.

Martius crede inoltre che non esistano vere ipertrofie idiopatiche. In queste forme morbose che sorgono secondariamente in seguito ad un lavoro eccessivo superiore al normale, havvi principalmente una dilatazione del ventricolo.

Ecco come egli si rende ragione dell'origine del disturbo di compensazione:

Causa il vizio valvolare sorge un ostacolo circolatorio, il quale produce un aumento permanente di lavoro per il cuore. Mediante la forza di riserva il cuore è da principio capace di far fronte a tale esigenza, e lavora quindi per un po' di tempo quasi al massimo. Nessun muscolo può ottemperare a lungo ad un lavoro massimale ed esso verrebbe ad essere insufficiente, se non subentrasse l'ipertrofia delle sue fibre muscolari. Con questo avvenimento si ha una nuova provvista di forza di riserva, e il cuore nello stato di quiete, ad onta dell'ostacolo circolatorio, lavora sotto il massimo; esso non si stanca e si accomoda anche ad una esigenza improvvisa di maggior lavoro. Si ha quindi lo stato di compensazione. Ma poichè la nuova provvista di forza di riserva è inferiore di molto a quella quantità di forza che l'ostacolo circolatorio esige permanentemente in tutte le circostanze della vita, così, nonostante l'ipertrofia, i limiti di accomodazione sono per un lavoro straordinario abbassati permanentemente.

Un tale cuore è perciò costretto bene spesso ad eseguire un lavoro massimo. In questo fatto il Martius vede il germe della insufficienza cardiaca. Questo sarebbe il principio del disturbo di compensazione.

Il Martius naturalmente ammette che alle conseguenze dei vizi valvolari contribuiscano anche gli ignoti meccanismi di regolazione.

È certo che l'organismo sopporta, spesso, senza avvedersene, gravi disturbi nel meccanismo valvolare, purchè la compensazione glielo permetta, ma non sempre riesce chiaro *in qual maniera e in qual parte del cuore avvenga una tale compensazione nei singoli vizi valvolari.*

Se noi paragoniamo fra loro le opinioni dei vari osservatori, vediamo a questo proposito le idee le più opposte. Vi è chi dichiara la stenosi aortica quale vizio il più facilmente compensabile; altri l'insufficienza mitralica, un terzo l'insufficienza aortica. Vi è chi afferma che l'insufficienza della mitrale trova la sua compensazione nel ventricolo destro, altri che in tale caso sia compartecipe il solo cuore sinistro, e così di seguito.

Un po' di ordine su questo argomento delle compensazioni dei vizi valvolari ci venne dalle ricerche metodiche ed esatte di Benno Lewy, dalle quali risulterebbe, che i vizi valvolari, non gravissimi, del cuore sinistro vengono compensati con un maggior lavoro del solo cuore sinistro.

Nelle *stenosi* le compensazioni seguono per opera dell'ipertrofia; nelle *insufficienze*, mediante l'ipertrofia e la dilatazione di determinate sezioni del cuore.

Il ventricolo destro è partecipe nella compensazione, soltanto nei vizi della mitrale. Quando il ventricolo sinistro diviene troppo debole per il lavoro che deve compiere, il vizio non è più compensabile.

Nei singoli vizi valvolari, si richiede per la compensazione (Benno Lewy):

1.° Nella stenosi delle valvole semilunari aortiche: ipertrofia, senza dilatazione, del ventricolo sinistro; aumento della pressione ventricolare sistolica (allungamento della sistole, accorciamento della diastole del ventricolo).

2.° Nella stenosi della valvola mitrale:

a) vizio lieve: ipertrofia, senza dilatazione, dell'atrio sinistro; aumento della pressione sistolica nell'atrio (accorciamento della sistole, aumento della diastole del ventricolo sinistro).

b) vizio grave: ipertrofia e dilatazione dell'atrio sinistro, ipertrofia senza dilatazione del ventricolo destro (accorciamento della sistole, allungamento della diastole del ventricolo sinistro).

3.° Nella insufficienza delle valvole semilunari dell'aorta: dilatazione e ipertrofia del ventricolo sinistro (accorciamento della durata della diastole ventricolare); aumento della pressione sistolica del ventricolo; il sistema arterioso dilatato; aumento della quantità di sangue arterioso; oscillazioni forti di pressione nel sistema vasale.

4.° Insufficienza della valvola mitrale: dilatazione ed ipertrofia di tutto il cuore sinistro, senza aumento della pressione dell'atrio. Quando il vizio è molto sviluppato si ha, sotto una forte dilatazione dell'atrio sinistro, una ipertrofia, senza dilatazione del ventricolo destro con un aumento della pressione sistolica nel medesimo.

C. — Sull'insufficienza esclusivamente funzionale del cuore.

Un punto ora molto discusso dai patologi è quello se esiste una *insufficienza puramente funzionale, senza alterazioni anatomiche parziali del muscolo cardiaco*. Krehl e Romberg, in seguito ad esami su sezioni in serie di molti cuori, tendono ad ammettere che i disturbi di compensazione sono per lo più dovuti ad alterazioni anatomiche (neoformazione, degenerazione) delle due parti, di tale entità, da spiegare il fenomeno morboso.

La questione è ancora incerta benchè sia stata sottoposta a nuove ricerche anatomiche e sperimentali (Radeswcky).

Anche i tentativi fatti da parecchi osservatori per determinare, per via sperimentale, le ipertrofie cardiache, non portarono ad alcuna conclusione definitiva.

D. — Le cause dei vizi cardiaci.

I *vizi cardiaci congeniti* (salvo quelli che hanno origine da uno sviluppo embrionale anormale) e quelli *acquisiti* sono per lo più determinati da processi infiammatori, d'origine bacterica, dell'endocardio. Non sono pochi i microbi, specialmente quelli appartenenti al gruppo dei piogeni, che provocano le varie forme di endocarditi (endocardite verrucosa, villosa, poliposa, ulcerosa), che si diffondono agli ostii, alle valvole, ai muscoli papillari e alle corde tendinee del cuore. Il processo infiammatorio si estende per continuità e per contiguità, a seconda dei vari rapporti anatomici che esistono fra le varie sezioni del cuore.

Le endocarditi, se non conducono alla morte del malato, lasciano dei difetti anatomici nell'organo, e la traccia del processo si riconosce nel muscolo cardiaco anche dopo anni.

Per maggiori particolari intorno alla eziologia delle endocarditi si consultino i trattati di anatomia patologica.

E. — La natura e l'entità dei fenomeni circolatori provocati dai vizi cardiaci.

Non è certamente il nostro compito quello di descrivere i fenomeni oggettivi o soggettivi che si presentano nei malati affetti da l'una o l'altra forma di vizi valvolari; spetta a noi invece determinare la *natura* e l'*entità dei fenomeni circolatori locali e generali* che conseguono ai vizi valvolari.

Lo studio di questi fenomeni si può intraprendere, oltre che colle osservazioni dei sintomi complessi che si presentano nei malati, per due vie sperimentali: o per *via meccanica* seguendo il metodo di v. Basch, oppure *sperimentando sugli animali*.

Gli sperimenti del v. Basch vennero fatti su un modello da lui eseguito, con il quale si possono ricostruire, per via meccanica, una gran parte dei fenomeni circolatori fondamentali, che invero sono pur quelli che si osservano sul malato, ma non si possono riprodurre così, ad arte, tutti i fenomeni complessi che si hanno in natura.

Nei cani e nei conigli narcotizzati si provocano con metodi speciali (metodo Klebs, Stricker, v. Basch, Timofeiew) i vizi cardiaci sperimentali, con la lesione meccanica delle valvole semilunari dell'aorta, della mitrale o di altre valvole. Seguendo il metodo di Stricker, si apre la cassa toracica, e dovendo attivare allora la respirazione artificiale, non si può, a sperimenti finiti, mantenere in vita l'animale avente le valvole cardiache lese; seguendo altri metodi, senza aprire la cassa toracica, si mantiene l'animale in vita per un lungo periodo di tempo, e si possono così meglio studiare e analizzare gli effetti della lesione cardiaca.

Dalle ricerche sperimentali con il modello del v. Basch, e da quelle sugli animali intraprese da molti osservatori, si deducono non pochi fatti che servono a confermare la natura di alcuni di quei fenomeni che si osservano pure nei malati.

Si andrebbe troppo oltre il compito a noi prefisso esponendo particolarmente gli effetti circolatori delle numerose possibili combinazioni e complicazioni, che possono comparire indubbiamente nei vizi valvolari cardiaci: nell'insufficienza o nella stenosi della mitrale, nell'insufficienza delle valvole aortiche o nella loro stenosi, o nei vizi valvolari combinati del ventricolo sinistro o nei vizi valvolari del cuore destro o in quelli combinati dei due ventricoli.

Volendo schematizzare le *condizioni della circolazione generale* nei vizi cardiaci, senza tener conto delle circostanze determinate, nei singoli casi, dalla forza di riserva e dall'innervazione vasomotoria o da altri fattori, che modificano le condizioni meccaniche della circolazione, conviene affermare che nelle affezioni valvolari e degli ostii del cuore sinistro, la quantità di sangue, che passa, in una unità di tempo, attraverso tutti i capillari del corpo è inferiore al normale; la velocità della corrente sanguigna è minore del normale, particolarmente nei capillari del piccolo circolo. Nel grande e nel piccolo circolo si trovano sensibili differenze nella pressione sanguigna dei capillari e nella quantità del sangue contenuta in questi vasi.

Nei vasi capillari poveri di sangue del grande circolo la pressione è al di sotto della norma; nel piccolo circolo invece i capillari contengono molto sangue e la pressione è sopra la norma. Nelle affezioni valvolari e degli ostii del cuore destro la quantità del sangue, che si trova, in una unità di tempo, nel piccolo circolo è piccola, e i vasi, specialmente quelli venosi del grande circolo, sono ripieni, mentre la parte arteriosa è relativamente povera di sangue, per scarsità di sangue nel ventricolo sinistro. Generalmente nei vizi cardiaci del cuore sinistro, arriva a quello destro una quantità sufficiente di sangue, mentre nei vizi della parte cardiaca destra ne soffre inmancabilmente quella sinistra.

Gli sperimenti fondamentali sui *vizi valvolari artificiali* si debbono al Rosenbach, al v. Basch, a François-Franck; di recente altri sperimentatori (Timofeiew, Bettelheim e Kauders ed altri) si occuparono di questi studi.

Nei vizi cardiaci artificiali (sperimentali) si notano non pochi fenomeni comuni anche ai vizi cardiaci naturali; ciò vale tanto per la stenosi che per la insufficienza delle rispettive valvole.

Secondo il Rosenbach ed altri osservatori i vizi valvolari artificiali determinati (cane) da lesioni o da distruzione delle valvole, non influiscono sulla pressione del sangue poichè, appena avvenuta la lesione, come avviene per esempio nella lesione delle valvole semilunari dell'aorta, subito si ristabilisce l'equilibrio circolatorio per opera della forza latente di riserva insita nelle fibre muscolari del cuore.

Questa sarebbe una prova sperimentale diretta che nel cuore esistono apparati atti a ricomporre il perduto equilibrio nella circolazione del sangue, prima ancora che sorga l'ipertrofia. Sempre secondo il Rosenbach, in questi casi di vizi valvolari, l'ipertrofia non sorge, come da alcuno si opina, prima

ancora della dilatazione della cavità ventricolare, ma bensì viceversa. E ciò perchè, essendo la ipertrofia una conseguenza del maggior lavoro che deve sostenere il cuore, essa non si sviluppa all'improvviso, ma gradatamente; mentre la dilatazione, che è il primo effetto dell'aumentato riempimento di sangue delle cavità cardiache, o per aumentato afflusso durante la diastole, o per ostacolato efflusso nella sistole, sorge prima e rapidamente.

È ormai accertato che a qualunque turbamento nella circolazione, dovuto ad un vizio valvolare, si associa una dilatazione della rispettiva cavità cardiaca compromessa nel processo, ma essendo pure accertato che la forza di riserva del cuore è in grado di fornire immediatamente il maggior lavoro necessario, atto ad espellere dal cuore, a valvole lese, una aumentata quantità di sangue con la anteriore energia e velocità, così si distingue questa dilatazione detta *primaria idrostatica* o *relativa* (Rosenbach), da quella dilatazione *permanente, assoluta* che persiste anche durante la sistole dei ventricoli.

Che l'equilibrio nella pressione del sangue sia sotto l'influsso della maggior energia di lavoro del muscolo cardiaco, al di fuori del sistema vasomotorio, o dei nervi vaghi, lo dimostrerebbero recenti ricerche del Timofeiew, opposte a quelle eseguite da François-Franck nel cuore isolato di tartaruga.

Anche nei vizi artificiali, all'ipertrofia e conseguente compensazione, seguono bene spesso i disturbi nella compensazione, dovuti senza dubbio talvolta ad alterazioni anatomiche nelle fibre muscolari; alterazioni che però non si riscontrano costantemente. I tentativi fatti per determinare negli animali con vizi cardiaci artificiali, mediante l'alcool, dei disturbi nella compensazione, hanno dato risultati molto incerti.

I vizi cardiaci determinano degli effetti secondari su varie funzioni dell'organismo, alcuni dei quali conosceremo in seguito, altri sono argomento della patologia speciale medica.

F. — Intorno ai vizi cardiaci d'origine nervosa.

Si vuole distinguere (Teissier) un'altra categoria di vizi cardiaci di *origine* puramente *nervosa*.

Nel giudicare su tale possibilità fa d'uopo ricordare che da qualcuno (Eichhorst, Zander, Fantino) si ammette che la nutrizione del cuore e delle valvole dipenda dai *nervi trofici* (nervi vaghi), e che nel *ganglion nodosum nervi vagi* si vollero vedere, in alcuni casi di vizi cardiaci cronici, notevoli alterazioni flogistiche e degenerative.

I vizi valvolari di supposta origine nervosa si trovarono nella paralisi agitante, nella malattia del Friedreich e nella tabe dorsale e nelle affezioni nervose d'altra natura nelle quali havvi un irritamento del midollo spinale.

G. — Intorno alle affezioni idiopatiche del cuore.

Destarono ognora, e particolarmente negli ultimi tempi, l'interesse del patologo, oltre le affezioni valvolari ora ricordate, anche le cosidette *affezioni idiopatiche* [1]) *del cuore,* le quali sono per lo più, se non sempre, cagionate da uno strapazzo del cuore stesso, come si osserva nelle persone che affaticano eccessivamente i loro muscoli: negli alpinisti, negli atleti, nei militari in tempo di guerra, ecc. Non vi è più dubbio, che questo momento etiologico può produrre direttamente da solo, anche in persone giovani e sane, una *ipertrofia* e *dilatazione del cuore idiopatica;* e fanno conferma di tale osservazione i casi, ormai numerosi, di puro strapazzo cardiaco, in cui non eravi assolutamente traccia nè di ostacoli circolatori, nè di alterazioni di organi (arteriosclerosi, nefrite, vizii valvolari, ecc.) (Rieder).

L'ipertrofia e la dilatazione idiopatica del cuore, in seguito a fatiche eccessive del corpo, vennero ammesse da Traube, da Biermer, da Leitz, da Curschmann e da altri clinici, negate da Duchek, da Bernheim e da altri. Mentre molti osservatori, in base a reperti anatomici, ammettono che a questa *ipertrofia eccentrica del cuore* prenda parte qualunque sezione del muscolo, Friedrich vuole ch'essa non si presenti che nella parete del ventricolo sinistro.

Anche sperimentalmente si tentò, senza evidenti risultati, di determinare negli animali l'ipertrofia e la dilatazione del cuore.

Il momento etiologico più importante per questa forma morbosa è lo strapazzo fisico accompagnato da abuso di alcool, ma non vanno trascurate altre cause, come gli eccessi sessuali, ed altri influssi nervosi.

Per *ipertrofia idiopatica del cuore* s'intende adunque quella che non è accompagnata nè da vizii cardiaci, nè da alterazioni flogistiche o degenerative primitive, nemmeno microscopiche, di alcuna parte del cuore o di altri organi.

In questa forma di ipertrofia idiopatica, lo sviluppo del muscolo cardiaco è proporzionalmente superiore a quello dei muscoli volontari, anche fra quelli più sviluppati.

L'ipertrofia dei muscoli scheletrici retrocede facilmente, come si sviluppa gradatamente, mentre quella del cuore si sviluppa con maggior rapidità, poichè manca la lunga pausa del riposo, e facilmente diviene insufficiente.

Si attribuisce da alcuno all'aumentata pressione sanguigna, che non viene vinta dal cuore, la causa della sua ipertrofia e dilatazione. È certo che la elasticità e la contrattilità del cuore rappresentano una condizione per il suo retto funzionamento: la parete del cuore si dilata quando diminuisce

[1]) ἴδιος = proprio; πάθος = malattia.

l'elasticità, e ipertrofizza quando aumenta la contrattilità; ma ci è sconosciuta la causa di fatto, che conduce a questa alterazione nella struttura del muscolo cardiaco.

Appunti bibliografici.

Intorno ai vizi cardiaci, all'ipertrofia e alla dilatazione, vedi:

COHNHEIM, *Vorlesungen über allg. Pathol.*, Vol. I. Versione italiana del Dottor V. Napoletani, Napoli, 1883.
NOTHNAGEL, *Zeitschrift f. klin. Med.*, Vol. X.
GASKELL, *Journ. of physiolog.*, t. V.
HEIDENHAIN, *Pflüger's Archiv*, Vol. XXVII.
PAWLOW, *Du Bois' Archiv*, 1887.
v. FREY e KREHL, *Du Bois' Archiv*, 1890.
HESSE e HIS, *Braune's Archiv*, 1880.
STOLNIKOW, *Du Bois' Archiv*, 1886.
ROSENBACH, *Archiv f. exp. Patholog.*, Vol. IX.
DE JAEGER, *Pflüger's Archiv*, Vol. XXXI.
ROY e ADAMI, *British med. journal*, 1888.
FREY, *Physiologische Beobachtungen über Hypertrophie u. Dilatations des Herzens*, Arch. f. klin. Med., 46, 1890.
BENNO LEWY, *Die Compensirung der Klappenfehler des Herzens*, Berlin. 1890. — *Die Arbeit des gesunden u. des kranken Herzens*, Arch. f. klin. Med., 1896.
TRAENTZL, *Idiopatische Herzerkrankung*, Berlino, 1891.
v. BASCH, *Allg. Physiolog. u. Pathologie des Kreislaufs*, Wien, 1892.
ROSENBACH, *Die Grundlage der Lehre vom Kreislaufe*, Wiener med. Woch., 1894. — *Le malattie del cuore* (ed. ted.). Wien, Leipzig, 1896.
KREHL e ROMBERG, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, Vol. XXX.
ROMBERG, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Vol. 48, 53.
KREHL, *Ibidem*, Vol. 48.
MARTIUS, *Ergebnisse allg. Pathol.*, 1896.
RIEDER, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Vol. 55.
BOLLINGER, *Idiopatische Herzvergrösserung*, München, 1894.
SACK, *Inaug. dissert.*, Dorpat, 1898.
KADASEWKY, *Zeitsch. f. klin. Mediz.*, 1895.
BERNSTEIN, Zeitschr. f. klin. Med. 1896. (*Considera le malattie del cuore per contusione e scuotimento*).
WINKLER, Zeitschr. f. klin. Med., 1899 (*Studi sperimentali sui vizii cardiaci*).
Alcuni lavori, che videro la luce in Russia, si trovano pubblicati nell'Archivio di BOTKIN. Vedi inoltre le *Lezioni di patologia generale*, dello STRICKER. Sui vizii artificiali è utile la memoria di BETTELHEIM e KAUDERS, Berlino, 1891.

Sulle forme nervose dei vizi cardiaci (vedi letteratura del precedente capitolo):

TEISSIER, *Compte rendu gén.*, 1884.
TIMOFEIEW, citato dal LUKIANOW, 1894.
JAKOB, *Angiospastische Herzneurose*, Zeitschr. f. klin. Med., 1895.

Intorno alle affezioni idiopatiche del cuore si consulti:

FREUDENTHAL, *Beiträge zur Kenntniss der idiopatischen Herzerkrankung*. Breslau, 1891.
HAMPELN, *Ueber Erkrankungen des Herzmuskeln*, Stuttgart, 1892.
KREHL, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1891.

THURN, *Die Entstehung von Krankheiten als directe Folge anstrengender Märsche*, Berlin, 1892 e *Deutsch. militarz. Zeitschr.*, fasc. I, pag. 681.
RIEDER, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Vol. 55.
JAKOB, *Angiospastische Herzdilatation*, Zeitschr. f. klin. Med., 1899.
Nelle pubblicazioni ora ricordate trovasi raccolta tutta la bibliografia su questo ultimo argomento.

CAPITOLO III

Il polso arterioso patologico.

Considerazioni generali intorno al polso arterioso normale e patologico. — Metodi di ricerca. — Varietà di carattere del polso nelle differenti regioni del corpo. — Turbamenti transitori nel carattere del polso. — Polso patologico con caratter persistenti. — Polso capillare e venoso.

A. — CONSIDERAZIONI GENERALI INTORNO AL POLSO ARTERIOSO NORMALE E PATOLOGICO.

Come è noto, i movimenti pulsanti delle arterie sono sincroni con quelli del cuore; perciò le alterazioni funzionali del cuore esercitano un grande influsso su di essi.

L'impulso, trasmesso dal cuore al sangue, si ripete per tutto il sistema circolatorio, ma il polso non si presenta contemporaneamente in tutti i punti del corpo, poichè la trasmissione dell'urto richiede un certo periodo di tempo.

La straordinaria differenza che esiste fra il polso delle arterie nelle differenti regioni, dipende principalmente dal modo con cui l'onda sanguigna viene spinta nel sistema arterioso, dal modo con cui essa si diffonde, se lentamente o rapidamente, nei rami in cui si distribuisce, e dal modo con cui viene riflessa, se tutta o in parte.

I movimenti pulsori si estendono, oltre che alle arterie, anche ai vasi capillari e alle vene, e ciascun organo del corpo muta isocronicamente col polso, di volume e di posto, sebbene in modo appena percettibile.

I mutamenti più evidenti si osservano, senza dubbio, al collo dell'uomo, nelle grandi fontanelle del bambino, e anche negli arti inferiori dell'uomo, quando siano sospesi in un modo conveniente.

Già i medici dell'antichità attribuirono all'esame del polso una grande importanza, ma appena negli ultimi 50 anni la dottrina del polso acquistò un valore reale nella patologia, con le ricerche di E. H. Weber e Vierordt sui movimenti delle onde nei tubi elastici, e con quelle del Marey.

A base delle nostre conoscenze sul polso arterioso patologico, stanno quelle sul polso nelle varie condizioni di vita fisiologica, alcune delle quali sarà opportuno ricordare nel corso di questa esposizione.

B. — Metodi di ricerca.

Lo *studio del polso arterioso* si fa col suo esame immediato, usando tre metodi:

1.° *direttamente coll'ispezione oculare* delle arterie pulsanti (arterie del collo, temporali, radiali) e così si avverte la *frequenza* (numero delle pulsazioni in una unità di tempo), la *grandezza del polso* (ampiezza del movimento), e la *forma del polso*; o, se si tratta di piccole arterie o vasi capillari, al microscopio nei tessuti trasparenti;

2.° mediante l'*ascoltazione*, e si avvertono i toni e i soffi;

3.° mediante la *palpazione*.

L'osservazione di un movimento mediante il tatto costituisce un processo molto complicato, poichè sono varii i sensi che vi agiscono. Però con questo mezzo si rileva:

a) la *topografia del polso*: il numero ed estensione dei punti, in cui si percepisce col dito il movimento pulsorio;

b) la *forma* e la *natura* del corpo pulsante e la *grandezza* del polso: spostamento della parete su cui posa il dito;

c) la *frequenza* del polso: il numero delle oscillazioni in una unità di tempo (polso frequente e polso raro);

d) la *durezza* del polso: apprezzamento della pressione sanguigna massima dipendente dall'energia dell'impulso cardiaco e dalla resistenza ch'egli deve vincere (polso duro, polso molle), mediante la compressione della parete del vaso sanguigno;

e) il *corso di tempo*: colla palpazione digitale si giudica non solo sul numero delle oscillazioni, ma si può testimoniare anche sul corso di tempo.

Colla palpazione digitale inoltre si rileva:

a) che alle oscillazioni pulsorie *principali* si associano delle *secondarie*. In un movimento vi sono più battiti, e allora, in analogia, si ha il polso *dicroto* o *tricoto* o *policroto*. Di fatto il polso arterioso, specialmente quello delle arterie lontane dal cuore, è costituito da una serie di vibrazioni parziali, ma mediante il dito non si avvertono che due battiti, anche questi soltanto quando la vibrazione secondaria è forte e non segue subito alla principale, mentre col metodo grafico si hanno risultati più completi.

b) si testimonia inoltre: la *natura del colpo* (maggiore o minore celerità, dipendente dalla rapidità in cui avviene ogni singola contrazione cardiaca), che viene ripercosso al dito. Se il polso dà l'impressione di un colpo dato da un pendolo, che lentamente si avvicina, si ha il *polso tardo;* se quella come di un colpo dato da una molla, che rapidamente scatta, si ha allora il *polso celere*. Il *polso celere* che è rapido, saltellante, si osserva allorquando l'aumento della pressione nel cuore avviene prestamente. Sono gli ostacoli anormali (eccettuata la stenosi dell'aorta) che il cuore, normale o ipertrofico, deve vincere, quelli che lo spronano ad una attività celere, che si ritrova nel polso.

c) la *grandezza* del polso (dicendo grandezza del polso intendiamo la quantità di sangue che viene lanciata nel sistema arterioso durante la sistole ventricolare), che si determina coll'ampiezza della oscillazione. La gran-

dezza del polso si modifica secondo la frequenza del ritmo: se questo è rapido il polso è relativamente piccolo, se il ritmo è lento il polso, di regola, è grande.

Ma per l'analisi particolareggiata delle fasi di un movimento, che si svolge in uno spazio limitato, non è bastante l'osservazione diretta con i nostri sensi, è necessario ricorrere al *metodo grafico*.

Mediante questo metodo per effetto di leve, o di altro mezzo, il movimento dato dalla pulsazione viene ingrandito e proiettato su una superficie adatta. Se quest'ultima si muove in direzione opportuna, vi rimane una traccia in forma di curva, che è sincrona col movimento cardiaco e chiamasi *curva del polso*. Ciascun punto di questa curva corrisponde ad un diverso momento di tempo, e non è difficile di stabilire i relativi rapporti esistenti fra questi vari momenti se la superficie scrivente cammina con moto uniformemente regolare. Gli apparecchi (sfigmometri, sfigmoscopi e tonografi) che servono per l'esame del polso delle arterie periferiche sono noti dalla fisiologia. Non tutte le *curve sfigmografiche*, che si ottengono con i diversi metodi d'indagine, sono di facile interpretazione; le ematografiche ed altre sono confuse e perciò di difficile interpretazione.

Mediante il metodo grafico si può ottenere dalla arteria pulsante una curva pulsoria, che si deve interpretare come funzione della pressione cardiaca, e viene detta *curva di pressione del polso* (v. Kries); tali sono le curve dello sfigmogramma, il tonogramma e la curva data dal manometro elastico.

La *sfigmografia* non può sostituire la palpazione, poichè quest'ultima ci permette di scoprire dei fenomeni, che rimangono occulti allo sfigmografo. Invece la forma del polso si riconosce di gran lunga meglio collo sfigmografo, che registra anche il decorso di tempo della pressione sanguigna.

Il *polso delle arterie periferiche* presenta varietà di aspetto nelle diverse località del corpo, più o meno lontane dal cuore, e presenta anche dei mutamenti nella medesima arteria in un determinato periodo di tempo.

C. — Le varietà di carattere del polso nelle differenti regioni del corpo.

La frequenza del polso è pressochè costante nelle varie località del corpo, mentrè la durezza — il valore massimo della tensione — e la grandezza del polso diminuiscono proporzionalmente nelle arterie più lontane dal cuore.

Più complicate sono le differenze nella forma del polso, che, come si è detto, si rilevano colla curva sfigmografica (fig. 110). E da questa si arguisce che, in condizioni normali, ciascuna arteria ha la propria forma di polso; e che le differenze fra le arterie di varie località non si riferiscono soltanto alla grandezza del polso, ma anche al numero, alla successione di tempo e alla grandezza relativa dei singoli vertici della curva.

Nella curva si distingue il primo *vertice* detto *primitivo* o *principale*, che sarebbe, col primo tratto ascendente della curva, l'espressione della onda sanguigna, che viene dal cuore, dalle altre punte *secondarie* della

curva. La punta più evidente del tratto discendente chiamasi *elevazione dicrotica*. Talvolta questa non è visibile; quando è manifesta essa ha una varia grandezza, in confronto al vertice principale, e una posizione di tempo molto mutabile.

È noto che Landois opina che il vertice dell'elevazione dicrotica, da lui chiamato *elevazione di rimbalzo*, sia tanto più lontano dal vertice principale, quanto più si trova lontana dal cuore l'arteria da cui si ebbe la curva.

Secondo Landois, il vertice dicrotico proviene da un'onda centrifuga che rimbalza. La sistole del ventricolo sinistro determina nell'aorta un'onda centrifuga, che rapidamente si propaga in tutto il sistema arterioso, dilatandone le pareti; i vasi incominciano ad essere rilasciati appena che, per la chiusura delle valvole, non venga più spinto altro sangue nell'aorta. Col con-

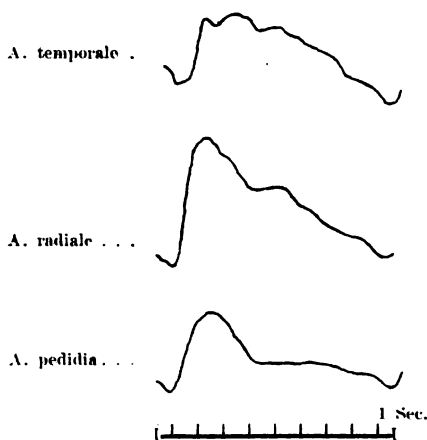



Fig. 110. — Sfigmogramma delle *diverse arterie* nella medesima persona, segnate immediatamente una dopo l'altra (v. Frey).

trarsi dell'arteria la colonna liquida è sottoposta ad una pressione, si forma un movimento verso il cuore, trova un ostacolo nelle valvole semilunari, si infrange in queste e si forma una seconda onda centrifuga, che percorre tutto il sistema arterioso. Quest'onda forma la elevazione dicrotica: questa interpretazione trova oppositori, ed è tuttora controversa (Marey, Grashey, Hoorweg, Hürsthle). Vari sono i fenomeni della curva che non si possono spiegare: non si può spiegare facilmente perchè il vertice principale sia talvolta sottile, appuntito, altra volta largo, ottuso; perchè il tratto discendente della curva pulsoria sia talvolta più inarcato, altra volta più avvallato; perchè talvolta vi sia una coincidenza del tempo fra i massimi e i minimi di due curve, altre volte essa manchi.

Secondo v. Frey e v. Kries la ragione della elevazione dicrotica deve cercarsi alla periferia. v. Frey opina che l'onda primitiva venga riflessa dalla periferia (capillari), questa onda rinculante (retrograda) urta sulle valvole semilunari e determina la seconda onda centrifuga, che si riproduce nello sfigmografo sotto forma di elevazione dicrotica.

Anche sulle onde secondarie regna diversità d'opinioni; alcuni le considerano come *elevazioni di elasticità* dipendenti da oscillazioni, che si for-

mano nei mutamenti dello stato di tensione della parete vasale (Landois); altri le considerano onde riflesse, che hanno origine complessa.

Si vegga in proposito la monografia del Landois e il libro del v. Frey.

Il polso si studia al letto del malato; gli sperimenti sugli animali danno poca norma per l'uomo. Il polso è sottoposto già nella vita normale a forti oscillazioni. *Sul polso ha influenza l'attività cardiaca*, e ciò è naturale poichè il polso nasce dal cuore, quindi ogni alterazione dell'attività cardiaca si rispecchia nel polso.

D. — Turbamenti transitori nel carattere del polso.

I *turbamenti nella contrazione del cuore a valvole cardiache intatte* possono influire sulla durezza, sul volume e sulla forma del polso.

Il *polso si fa duro* soltanto sotto alta pressione sanguigna, cioè quando il cuore, lavorando con la dovuta energia, riempie abbondantemente il sistema arterioso; talvolta, causa emorragie, o per perdita di liquidi dal corpo o per diminuzione o soppressione del tono arterioso, si ha invece per il diminuito efflusso di sangue dal cuore, un *polso molle*, segno di bassa pressione, ad onta che la contrazione del cuore sia energica.

La pressione si eleva nelle arterie e il *polso* è *duro* in seguito a trasfusione di liquido nell'organismo; mediante il massaggio dell'addome o per eccitamento dei nervi vasomotori.

Il *polso* è *molle* causa la bassa pressione originata da energici e prolungati eccitamenti del vago, così nella tachicardia, nei febbricitanti. Il *volume del polso* dipende dalla quantità di sangue che espelle il cuore e dalla durata della sistole.

La quantità del sangue che viene mandata dal cuore si distribuisce nei singoli tronchi arteriosi secondo la loro praticabilità. I vasi che sono contratti oppongono un certo ostacolo al loro allargamento mediante l'onda pulsatoria, e perciò il loro *polso* è *filiforme*, mentre i vasi a parete rilasciata avranno un *polso grande*. Tali sono i polsi piccoli, quasi impercettibili, delle arterie superficiali durante il brivido che si manifesta in alcune malattie infettive.

Un *polso grande* si ha: nelle emiplegie recenti dalla parte lesa; sotto l'azione dell'alcool e del cloralio.

Il *volume del polso* nelle arterie dipende dalle condizioni delle reflessioni (vedi v. Frey).

Il volume del polso si misura col pletismografo o col tacografo di Mosso. Secondo Mosso il volume del polso è mutabile, per varie cause, senza che l'attività cardiaca ne sia alterata. È da notarsi che la quantità del sangue nel corpo è pressochè costante, sicchè allorchè il sangue si accumula in un territorio, viene a scarseggiare in un altro.

Sulla *forma del polso* hanno influsso la frequenza, l'energia dei battiti cardiaci, e la pressione prodotta dal muscolo cardiaco.

Per l'irregolare attività del cuore si hanno le seguenti forme di polso:

Il *polso alternante*, che risulta da un alternarsi di sistoli brevi e lunghe; il *polso bigemino*, che è dato dalla comparsa prematura di una nuova sistole nella branca discendente di una curva del polso; il *polso irregolare*,

che si ha quando, per irregolare attività cardiaca, alcuni battiti mancano, o formano gruppi con diastole di durata disuguale. È irregolare è il *polso paradosso* (Kussmaul), che risulta da un rimpicciolimento del polso ad ogni ispirazione, cagionato da un ostacolo circolatorio meccanico, e il

Fig. 111. — In posizione orizzontale: *polso radiale* grande sottodicrotico.
Fig. 112. — A sedere: *polso radiale* piccolo, dicroto e iperdicroto.
Uomo convalescente di polmonite (sec. Sprengler).

polso dell'emisistolia, che è dato dalla disuguale attività delle due parti del cuore; per lo più ad una contrazione del cuore sinistro ne seguono due del cuore destro.

La ***respirazione***, la ***posizione del corpo***, l'***attività muscolare***, e la ***temperatura*** esercitano un influsso sul polso, e in special modo sulla sua forma.

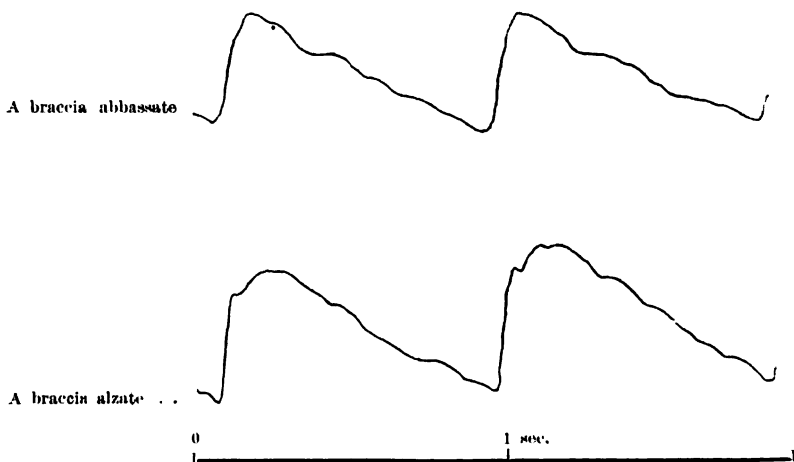



Fig. 113. — Sfigmogramma della *arteria radiale* a braccia sollevate e abbassate (sec. v. Frey).

1.° È cosa ben nota della fisiologia quale influsso eserciti la ***respirazione sul polso;*** esso si esplica in due modi: aumentando o diminuendo la serie delle curve del polso, e alterando la forma dei singoli polsi.

Le alterazioni della forma del polso, che accompagnano i movimenti respiratori, sono state bene studiate. I movimenti respiratori forti, in specie compiuti nei convalescenti e nelle persone di cuore debole, fanno cangiare dapprima

la frequenza del polso: i battiti cardiaci (rispettivamente il polso) sono frequenti nella inspirazione, più rari nella espirazione (Klemensiewicz, Riegel, Knoll).

2.° La *posizione del corpo influisce sulla forma* del polso. Passando dalla posizione orizzontale, nella quale il polso è tardo, alla verticale, si muta la forma del polso (fig. 111 e 112). In quest'ultima il polso si fa più frequente, anche se la posizione del corpo venga cambiata con un movimento passivo. Questi fenomeni sono visibili nei convalescenti, nei quali, di solito, il polso è dicroto, e lo diviene più spiccatamente durante e dopo il cambiamento di posizione del corpo. Un cambiamento di forma del polso si riscontra anche nei singoli arti, quando questi vengano sollevati (fig. 113),

Fig. 114. — Sfigmogramma della radiale in *stato di quiete* (Oertel).

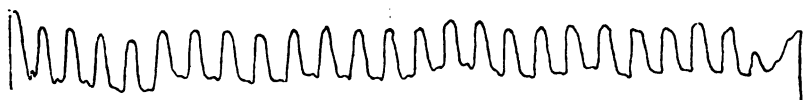



Fig. 115. — Sfigmogramma subito dopo una ascensione in *montagne alte* (Oertel).

Fig. 116. — Polso radiale: *a*, in quiete: *b*, dopo una *lunga corsa* (Marey).

determinando così in singoli territori, se si tratta delle braccia nella regione ascellare, un ristagno di sangue. Il polso radiale normalmente catacrotico si fa momentaneamente o per qualche tempo anacrotico (Urlichs, Meuli). Particolari su questo argomento trovansi nel v. Frey, a pag. 221.

3.° *Il lavoro fisico ha pure un influsso sul polso:*

Durante il lavoro muscolare (camminare, salire) (fig. 114, 115 e 116) aumenta lo scambio materiale: maggior assorbimento d'ossigeno, e aumento nell'eliminazione dell'acido carbonico, e conseguentemente vi è anche un aumento della pressione sanguigna, che, a lavoro finito, ritorna normale. L'aumento della pressione sanguigna non è più tanto forte quando vi è l'allenamento a un determinato lavoro. Oertel osservò un aumento della pressione sanguigna di 43 mm. di Hg. al principio dello sperimento, per una salita di 285 m.; dopo un po' di esercizio, con un aumento di 6 mm. di Hg. si faceva una salita di 1039 metri sempre su buona strada (fig. 115 e 116).

La frequenza e il volume del polso aumentano anch'essi col lavoro muscolare di circa 50 per cento. Il volume del polso è rilevante. Durante un lavoro fisico esagerato o durante una corsa, si ha talvolta il dicrotismo del polso o uno stato analogo; la genesi di tal fenomeno non riesce facilmente

comprensibile. La forma del polso è in rapporto con la natura del lavoro fisico (fig. 115, 116), secondo che questo mette più a contributo i muscoli del torace o quelli degli arti inferiori, ecc.

È noto come il lavoro muscolare eccessivo pare predisponga a ipertrofie del cuore e a malattie degli organi circolatori.

4.° La *temperatura ha un influsso sul polso.* I cambiamenti della temperatura ambiente mutano il tono dei vasi cutanei. Le temperature basse provocano una contrazione delle arterie superficiali. Inoltre un *polso piccolo* si osserva, oltre che in queste condizioni, nel *deliquio, durante il vomito* e nel *brivido febbrile,* stati in cui si abbassa di solito la temperatura.

Invece si ha una dilatazione delle arterie superficiali, con *polso frequente, grande* e *dicroto* in quelle condizioni in cui nell'organismo havvi un au-

Prima del bagno.

Durante il bagno a vapore.

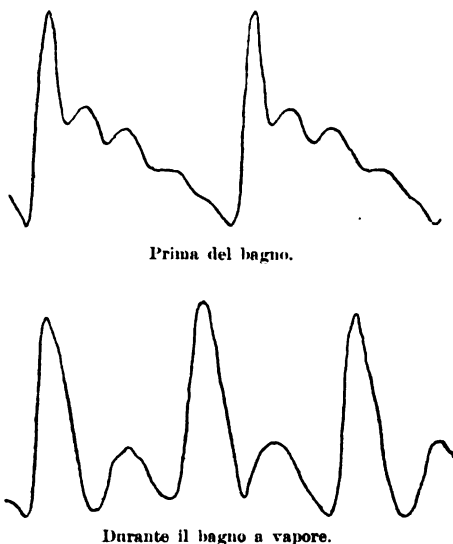



Fig. 117. — Polso radiale per effetto di *bagno a vapore* (Winternitz).

mento della produzione del calore (febbre, attività muscolare) o quando la temperatura ambiente è elevata, umida.

Il *dicrotismo nel polso dell'arteria radiale* è un fenomeno frequente, esso si verifica *in molte malattie febbrili* (tifo, polmonite, tubercolosi) e presenta dei caratteri speciali: la cagione del polso dicrotico è quasi sconosciuta. Secondo Riegel le temperature elevate sono un coefficiente favorevole all'insorgere del polso dicrotico, ma non la causa diretta, poichè questo polso dicrotico appare anche in altre alterazioni dell'organismo non febbrili: dopo salassi abbondanti, nell'iperemie non febbrili della pelle, nel bagno a vapore, nella respirazione amilnitrita; e non si osserva invece in talune malattie febbrili esantematiche (fig. 117).

v. Frey opina che la causa del polso dicrotico della radiale non si debba cercare, come i più credono, nemmeno nella diminuzione della pressione sanguigna (Marey), la quale anzi in molte delle sopra accennate malattie infettive con polso radiale dicrotico, è aumentata; anzi egli è d'avviso che,

se la pressione normale del sangue è aumentata, sopravviene una iperemia della pelle, e le arterie, fortemente pulsanti e con battito molto frequente, presentano un polso dicrotico.

Ciò che significa che vi è un nesso fra l'innervazione vasomotoria e questa forma di polso, che, secondo le nostre conoscenze odierne, bisogna convenire che si produce in vario modo.

E. — Il polso patologico con caratteri persistenti.

Noi prenderemo qui in esame le forme principali del polso patologico, e principalmente quelle, che sono conseguenza dei vizii cardiaci. Si disse che l'immagine grafica del movimento pulsorio è determinata da diversi fattori, fra cui alcuni sono ancor poco conosciuti. I movimenti pulsori delle arterie cambiano di volume e di forma nelle varie regioni del corpo, quindi con-

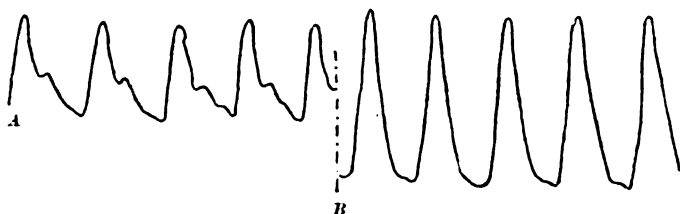



Fig. 118. — Polso arterioso (faciale) nell'*insufficienza aortica* del cavallo (Marey). A, normale; B, nell'insufficienza.

viene sempre stabilire un confronto analitico fra le curve delle differenti arterie. Nell'esame della curva del polso si tenga costantemente presente che il movimento pulsorio viene modificato, non solo dall'attività cardiaca, ma anche dalle alterazioni di elasticità e di contrattilità date dalla parete vasale delle arterie, di tutti o di singoli territori.

Gli *stati morbosi del cuore* sinistro influiscono sul polso delle arterie del grande circolo, quelli del cuore destro hanno un influsso sul riempimento del cuore sinistro. Quando al cuore che presenta un vizio cardiaco viene meno la forza di compensazione, ciò che per lo più accade in seguito ad alterazioni morbose del muscolo stesso, allora il polso si fa irregolare. Quando ai vizi cardiaci si congiungono alterazioni delle arterie, allora anche i turbamenti del polso riescono più complessi.

Nelle *affezioni* delle *valvole mitrali* (insufficienza o stenosi) con compensazione completa, il polso non presenta caratteri speciali; esso si fa piccolo, dicrotico, e presenta ancor altre irregolarità soltanto allorchè è disturbata la compensazione (Riegel, Rosenstein). Non è questa l'opinione dei più, ma è quella che si basa su sperimenti più seri. Caratteristico è il polso nell'*insufficienza dell'aorta* con ipertrofia compensatrice del ventricolo sinistro: esso è celere oltremodo, la sua curva ha una grande ampiezza e poche

sono le elevazioni secondarie. Nelle insufficienze sperimentali dell'aorta si può studiare il polso arterioso periferico genuino; poichè la compensazione avviene rapidamente, per maggiore lavoro del muscolo cardiaco, e non per ipertrofia (fig. 118).

Nell'*insufficienza e stenosi dell'aorta*, compensate dall'ipertrofia del ventricolo sinistro, il polso delle arterie non presenta notevoli particolarità; ma

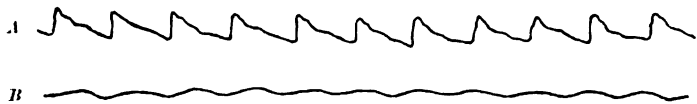



Fig. 119. — *Aneurisma* della subclavia (Marey).
A, polso radiale normale: B, polso radiale della parte malata.

se la *stenosi* è molto grave, la contrazione del ventricolo sinistro si prolunga e il polso divien *piccolo* e *tardo* e la curva sfigmografica mostra una elevazione primaria poco rapida e poche elevazioni secondarie.

Negli aneurismi si può trovare un *polso differente* a destra e a sinistra (fig. 119). Sul polso negli aneurismi vi sono delle interessanti ricerche di Marey, che costruì un apparecchio atto a imitare la circolazione come av-

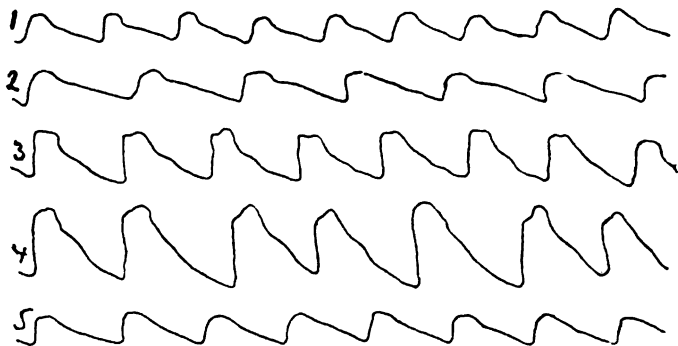



Fig. 120. — Polso radiale di un *vecchio*.
1, 76 anni: 2, 82 anni: 3, 84 anni; 4, 85 anni: 5, 87 anni (Marey).

viene negli aneurismi. Il *polso differente* si può osservare anche nella *endoarterite deformante*, quando vi è uno stringimento al punto d'origine di una subclavia.

Nelle *persone vecchie*, col cuore sano e con arterie in preda a processi arteriosclerotici, si riscontra nella analisi della curva pulsoria che le linee ascendenti sono diritte e alte, le elevazioni secondarie si trovano in prossimità del vertice sino a formare il *polso anacrotico*, oppure si uniscono al vertice per formare una cupola rotonda, e si ha allora il *polso rotondo* (fig. 120, 121). v. Frey ricorda che le alterazioni che si riscontrano nel polso dei vecchi sono

eguali a quelle, che si hanno negl' animali, in cui si eccita il midollo cervicale, dopo averlo sezionato.

Forme di *polso simili a quello dei vecchi* si osservano nell'atrofia dei reni, nelle coliche saturnine, nella bradicardia; si attribuisce questo polso ad aumento della pressione sanguigna, ma questa ipotesi viene messa in

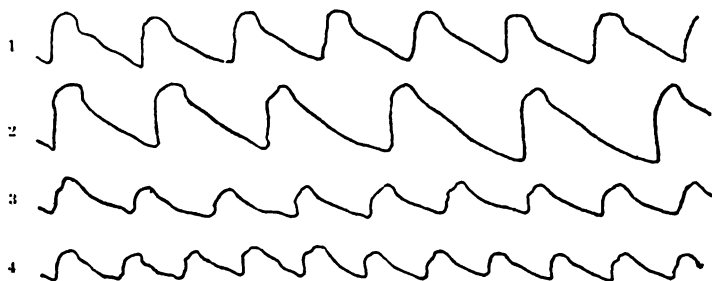



Fig. 121. — *Polso radiale* di donna:
1, 85 anni; 2, 90 anni; 3, 94 anni; 4, 96 anni (Marey).

dubbio da coloro, che attribuiscono questo polso rotondo pure a disturbi d'innervazione.

Si volle riscontrare nelle psicosi un polso (rotondo) speciale, ma ormai è assicurato che nessuna forma di polso è speciale per queste malattie. Le qualità del polso fin'ora ricordate sono quelle fondamentali. Oltre queste si distinguevano già da gran tempo dai medici una serie di polsi, che costituiscono combinazioni, che hanno per noi minor interesse.

F. — Il polso capillare, arterioso e venoso.

Il *polso capillare*, quello *arterioso* e il *venoso* sono stati finora assai poco studiati nei processi morbosi.

Si osservano pulsazioni delle vene, nella insufficienza della valvola tricuspide. Il sangue, che dovrebbe entrare nell'arteria polmonare, viene respinto nell'atrio, reagisce sul sangue delle vene e si forma un rimbalzo nel sistema delle vene cave, che poi si diffonde: la pulsazione si vede talvolta fino nelle vene più piccole.

Appunti bibliografici.

La letteratura sul polso ebbe principio e fondamento con le ricerche di R. Vierordt, *Die Erscheinungen und Gesetze der Strömung des Blutes*, Frankfurt, 1856 e con quelle di Marey, *La circulation du sang*, Paris, 1881: al Marey. dobbiamo l'invenzione dei più utili strumenti per le indagini sul polso arterioso.

Vierordt, *Die Lehre vom Arterienpuls*, Braunschweig, 1865.

Nel libro molto utile e completo di M. von Frey, *Die Untersuchungen des Pulses*, Berlino, 1891 a pagina 70-71, si trova indicata la letteratura sui metodi di ricerca

del polso normale e patologico; e a pag. 192-193 la letteratura che riguarda le differenze locali del polso arterioso, e a pag. 251-252, quella del polso patologico.

Vedi inoltre:

LANDOIS, *Lehre vom Arterienpuls*, Berlin, 1872 e MOSSO, *Diagnostik des Pulses*, Leipzig, 1879.

Un *libro elementare* ed utile per le ricerche sul polso è quello del LANGENDORFF, *Physiologische Graphik*, 1891.

Sull'importanza dell'analisi del polso si legga:

RIEGEL, nella raccolta del Volkmann, N. 144-145.

Molte utili pubblicazioni sul *polso patologico* si trovano negli *Archives de physiologie norm. et pathol.* e nel *Deutsches Archiv f. Klin. Medizin* e nell'*Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie* e nell'*Archivio di Botkin* e nel *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie.*

GERHARDT, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1896.

WENCKENBACH, *Ibidem*, 1899 (polso irregolare).

Intorno al polso venoso si consultino i lavori di MACKENZIE. *The British Med. Journal*, 1892, pag. 709 e l'annata del *Zeitschrift f. Heilkunde*, 1892.

TIEGERSTEDT, *Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes*, 1893.

CAPITOLO IV.

Alterazioni funzionali delle pareti vasali.

Alterazioni nella elasticità delle arterie. — Alterazioni nella elasticità delle vene. — Contrattilità delle arterie e delle vene. — I nervi vasocostrittori. — I nervi vasodilatatori. — I centri dei nervi vasali. — Riflessi vasali. — Alterazioni nella contrattilità delle pareti vasali. — Alterazioni generali e locali del tono vasale.

A. — ALTERAZIONI NELLA ELASTICITÀ DELLE ARTERIE.

Le condizioni in cui si trovano i vasi sanguigni esercitano un importante e spesso decisivo influsso sulla circolazione del sangue. Le pareti dei vasi sanguigni posseggono due proprietà funzionali fondamentali: la *elasticità* e la *contrattilità*.

La *elasticità* dei vasi dipende dal fatto che i tessuti, di cui sono composte le loro tuniche, posseggono fibre elastiche. Dal grado di elasticità di questi elementi dipende, in gran parte, il corso del sangue nei vasi.

Se viene regolato, con un movimento ritmico, il periodo d'afflusso di un liquido in un tubo elastico, allora, ad onta della interruzione ritmica, il liquido effluisce con una corrente continua. Ciò appunto si verifica nei vasi sanguigni. In essi, mercè la elasticità della parete vasale, la corrente sanguigna è continua, non ostante l'azione ritmica del cuore.

In condizioni *d'elasticità normale* i vasi risparmiano lavoro al muscolo cardiaco. Se le arterie, infatti, fossero tubi rigidi, il cuore sarebbe, in tal caso, costretto a mettere in movimento tutta la massa sanguigna rac-

colta in tutti i vasi. Ma poichè questi normalmente non sono rigidi, ma elastici, così il sangue proveniente dal cuore viene spinto innanzi dai vasi centrali in virtù della loro proprietà elastica.

In tal modo la elasticità dei vasi risparmia il lavoro del muscolo cardiaco, aiutandolo nella sua attività propulsiva.

Quando la parete di un vaso sanguigno viene a perdere la sua elasticità, la sola contrazione del cuore deve, in tal vaso, mettere in movimento tutta la massa del sangue.

I fatti che riguardano l'elasticità dei vasi, in rapporto al lavoro del cuore, vennero dimostrati da E. H. Weber; quelli sulla circolazione dei liquidi nei tubi rigidi ed elastici dal Marey.

La *diminuita elasticità dei vasi* non dipende unicamente da alterazioni che colpiscono i soli elementi elastici, ma anche da quelle di altri elementi che compongono la parete vasale: elementi che sono provvisti, anche essi, come quelli di tutti i tessuti, di un certo grado di elasticità.

I fenomeni di elasticità dei tessuti animali e specialmente delle arterie vennero studiati con metodi analoghi, salvo opportune modificazioni, a quelli di cui si servono i fisici per esaminare l'elasticità (*elasticità di trazione e di torsione*) dei corpi solidi. Le esperienze sulla elasticità di trazione mediante l'apparecchio del Wertheim portarono a conoscere il *coefficiente di elasticità* o *coefficiente d'allungamento* e il *modulo d'elasticità*. Il primo esprime l'allungamento di una sbarra di una lunghezza di 1 m. della sezione di 1 mm.^{2} per l'effetto della trazione di 1 kgr. Il modulo di elasticità esprime il peso, che sarebbe necessario a raddoppiare la lunghezza di un filo di 1 mm.^{2} di sezione.

La forza di elasticità della parete arteriosa venne provata, sia con l'allungamento, a mezzo di vari pesi, sia con la dilatazione cubica di una sezione dell'arteria, a mezzo di varie pressioni interne.

Dalla ricerche sulla elasticità dei vasi, mediante la torsione e la trazione, risulta, secondo W. Weber, che nei tessuti non abbiamo una conferma della legge generale che suona: l'allungamento è proporzionale alla tensione: ma bensì l'allungamento del tessuto cresce più lentamente della tensione.

Nelle *arterie* poi conviene distinguere l'*allungamento primario* dal *secondario*, detto quest'ultimo, come è noto dallo studio delle forze molecolari nei solidi, *elasticità susseguente*.

Le arterie conservano anche nel cadavere, per qualche ora dopo la morte, le loro proprietà elastiche (Wertheim).

L'aorta presenta una identica elasticità quando identici pesi tensori agiscano sulla sua parete in senso longitudinale o trasverso (Moeus).

Sulle arterie si determinò anche il *limite di elasticità*, ossia la forza minima necessaria a produrvi una deformazione *permanente*, ed il *coefficiente di rottura*, cioè, il peso minimo, che spezza un filo di qualunque lunghezza, che abbia 1 mm.^{2} di sezione.

Nell'aorta del cane la lesione di continuità si presenta per una forza superiore di 35 o 36 volte a quella che il sangue esercita, con la sua pressione, nel vaso normale (Gréhant e Quinquaud).

Per la conoscenza della circolazione sanguigna, in condizioni normali e patologiche, importa sovratutto conoscere la *dilatazione cubica dell'arteria*, sotto l'azione di *varie pressioni interne*. Le ricerche in proposito dovreb-

bero avere il loro punto di partenza dalle arterie normali. Così infatti si tentò di fare, ma si ottennero però resultati contradditori. Questi dipendono dal non aver sempre condotto gli esperimenti su pareti vasali di struttura perfettamente normale. Le più note esperienze in proposito sono quelle di Marey, Roy, Thoma e Kaefer.

Questi due ultimi osservarono che il diametro delle arterie (uomo) aumenta col crescere della pressione: da prima questo aumento è forte, poi sempre più lento.

Roy, per contro, osservò che l'aumento di volume della arteria normale, in seguito ad eguale aumento della pressione interna, cresceva, da prima, fino ad un limite determinato, corrispondente al massimo di dilatazione dell'arteria; aumentando la pressione, la dilatabilità diminuisce successivamente. Risultati questi in contraddizione con quelli del Marey e Thoma.

Riguardo alla dilatazione cubica si deve ammettere che le arterie per eguali aumenti di pressione vengono tanto più dilatate, quanto più sono lontane dal cuore. Ad eguale aumento di pressione, l'aorta si dilata meno della femorale e della carotide.

La elasticità delle arterie è indubbiamente molto elevata, e ciò è dimostrato dalla dilatazione cubica per forte pressione interna, che le arterie stesse possono subire, e dal ritorno rapido alle condizioni normali, appena la pressione ritorni normale.

Per provocare la *rottura di una arteria* occorre una forte pressione interna. La carotide del cane si rompe sotto la pressione interna di 3-8 $^1/_2$ m di Hg. (da 4 a 12 atmosfere). Valutando (come è di fatto) la pressione normale della carotide del cane a circa 0,150 m Hg., si può di conseguenza stabilire, che la resistenza di questo vaso è 20 volte maggiore della pressione, che deve sopportare in condizioni normali (Gréhant e Quinquaud).

La carotide dell'uomo si rompe sotto una pressione media di 7-8 atmosfere.

I vasi arteriosi di calibro maggiore si rompono più facilmente di quelli di calibro minore, quindi l'aorta più facilmente della radiale.

È dimostrato adunque che le arterie normali tollerano, senza rottura delle loro pareti, delle forti pressioni, mentre invece se le pareti vasali presentano delle alterazioni strutturali anche microscopiche, la resistenza delle arterie diminuisce.

L'elasticità della arteria è costantemente alterata nella *arteriosclerosi* (Silbermann).

L'*arteriosclerosi* viene generalmente riconosciuta quale processo infiammatorio cronico della parete vasale, che determina un ispessimento di tutte e tre le tonache dei vasi arteriosi. Questo ispessimento avviene per neoformazione di tessuto connettivo.

Si vuole da alcuno — con ben poca ragione — che nelle così dette *arteriosclerosi da intossicazione* abbia luogo l'ispessimento della sola tunica intima. Ciò non sembra possibile, qualora si consideri che anche le altre tuniche vasali vengono irrigate mediante i *vasa vasorum*, con quel sangue che dovrebbe contenere gli elementi tossici. C. Martinotti sostiene che soltanto nella forma di *arteriosclerosi diffusa*, che si distingue da quella

circoscritta o *localizzata*, prevalga l'ispessimento della tonaca interna, ma non esclude la possibilità che si possano, con un accurato esame, riscontrare alterazioni anche delle altre tonache.

Nella arteriosclerosi avanzata si trovano, nella superficie dell'intima dei vasi arteriosi di grande, ma anche in quelli di piccolo calibro, delle sporgenze grigio-giallastre dette *placche ateromatose*, che, negli stadi ancora più inoltrati della alterazione, assumono un aspetto fibroso, cartilagineo o calcareo. Queste sarebbero manifestazione non più d'un processo progressivo, ma bensì regressivo.

Talvolta avviene che la placca ateromatosa, che s'inoltra fino alla tonaca media, si riduca in un detrito, intorno al quale si forma una reazione infiammatoria, poi il detrito scompare e colà rimane una cicatrice; altre volte si forma nella placca una necrosi ulcerativa (ulcera ateromatosa); il detrito necrotico che si stacca viene compreso e condotto nel circolo dalla corrente sanguigna (emboli).

Nell'arteriosclerosi di tale gravità la tonaca media e anche l'avventizia sono pure, come si è detto, cointeressate nel processo e presentano i segni evidenti — infiltrazione leucocitaria, neoformazione di connettivo — d'un processo inflammatorio, al quale conseguono poi fatti degenerativi (degenerazione grassa, jalina).

Per maggiori particolari sulla arteriosclerosi e, in special modo, su quella dei vari organi e sugli aneurismi, quale effetto della ateromasia, si consultino i trattati di anatomia patologica.

L'*arteriosclerosi è primaria* e *secondaria* e si presenta, a preferenza, nell'aorta e sue diramazioni e nelle arterie delle estremità, a nodi o diffusa uniformemente per la parete vasale.

L'*arteriosclerosi* ha le sue *sedi di predilezione*: è sopratutto frequente all'arco dell'aorta, nel punto di biforcazione dell'aorta addominale, nell'aorta toracica, nell'arteria della milza, nell'arteria femorale (Mehnert).

Gli individui in età avanzata sono i più colpiti dall'arteriosclerosi; si presenta però talvolta precocemente negli adulti.

Riguardo alla *eziologia* dell'arteriosclerosi si hanno diverse opinioni: alcuni credono che questo processo morboso dipenda unicamente da disturbi di innervazione vasomotoria (Huchard), altri riscontrarono che l'alcoolismo ne è causa frequente, e così pure l'avvelenamento per piombo e la diatesi urica o altri intossicazioni da prodotti elaborati dall'organismo. Sembra che la arteriosclerosi sia anche in rapporto con alcune malattie infettive croniche (sifilide, reumatismo cronico). È molto probabile che sia sovente malattia ereditaria.

Ricordiamo infine che Thoma opina che la causa dell'arteriosclerosi primaria sia da ricercarsi in una primitiva debolezza della parete vasale, che determina la dilatazione del vaso e la proliferazione compensatoria dell'intima, che a sua volta ripristina il calibro del vaso. Questo ingrossamento compensatorio dell'intima si verifica negli aneurismi veri (Thoma).

Si tentò (negli animali) anche la *riproduzione sperimentale* di questa alterazione vasale per varie vie: colla lesione del simpatico o del nervo sciatico, con avvelenamento (alcool, canfora, ecc.) e coll'aumento costante della pressione sanguigna (Leonschew).

Morpurgo osservò, dopo 6 giorni, in seguito al taglio del nervo sciatico, nei vasi dell'estremità inferiore mitosi dell'endotelio, ed in seguito ancora altre alterazioni; C. Martinotti osservò, dopo 50 giorni, alterazioni che certamente ricordano, in parte, piuttosto quelle della arterite che non quelle proprie dell'arteriosclerosi.

Come si è già detto, l'arteriosclerosi è causa di una diminuzione grandissima della elasticità delle arterie, le quali, allorchè sono colpite da questo processo, non possono più allargarsi come in condizioni normali. Sotto l'azione di una pressione interna uniforme corrispondente ad una colonna di Hg. alta da 28-30 cm., nelle arterie normali si rompono l'intima e la media: un'arteria con placche di arteriosclerosi si può rompere sino sotto una pressione di 15 cm. di Hg.

Le ricerche più ampie sulla elasticità della parete arteriosa nell'arteriosclerosi, compiute su materiale anatomo-patologico, sono quelle di Thoma.

Però anche queste ricerche e osservazioni non sono bastanti a chiarire la genesi delle anomalie di elasticità nell'arteriosclerosi.

La *diminuzione di elasticità* del vaso arterioso ha conseguenze dannose per l'organismo, di cui soffre specialmente il cuore (ipertrofie), poichè sono mutate le condizioni in cui questo funziona; ciò avviene specialmente se sono colpite le *arterie coronarie*.

L'arteriosclerosi provoca inoltre disturbi di nutrizione negli organi a cui le arterie colpite si distribuiscono, disturbi che consistono in processi degenerativi e atrofici.

Un'altra conseguenza assai frequente è la produzione di emorragie interstiziali, allorchè, per una causa qualunque, aumenti la pressione del sangue, in modo da provocare la rottura del vaso ateromatoso. Ciò in ispecie succede allorchè si sono formate nel vaso placche di calcificazione [1].

---

[1]) Nella fisiologia dei vasi sanguigni si è dato fin'ora una grande ed esclusiva, e forse soverchia importanza *all'elasticità* delle loro pareti, come proprietà fisica di essa, dimenticando quasi che le dette pareti sono fatte principalmente di cellule muscolari (liscie) la cui proprietà fondamentale è il *tono* (Gaskell, Bottazzi). Questo *tono*, che per i suoi effetti meccanici somiglia molto all'elasticità, è però, contrariamente a questa, una proprietà fisiologica della sostanza vivente delle cellule muscolari (propriamente del *sarcoplasma* secondo un'ipotesi del Bottazzi) e, come tale, è sotto l'influenza costrittoria ed espansoria dei nervi vasali.

Noi crediamo che molto di quanto è stato fin'ora attribuito all'elasticità vasale sia da attribuirsi al tono vasale.

Quando le ricerche, invero così scarse, sulla fisiologia dei muscoli lisci, saranno estese alla muscolatura vasale, forse *allora tutto il capitolo della fisio-patologia dei vasi andrà rinnovato.*

B. — Alterazioni nella elasticità delle vene.

Anche le vene posseggono una considerevole elasticità dipendente dagli elementi elastici i quali, sebbene siano in minor quantità che nelle arterie, entrano a far parte delle loro membrane. L'allungamento longitudinale delle vene è proporzionale alla trazione, allorchè il peso traente è piccolo; se questo aumenta considerevolmente, allora l'allungamento non cresce sempre in proporzione della forza di trazione (Braune).

La *pressione interna necessaria alla rottura di una vena* di un dato animale è, per solito, assai maggiore di quella necessaria a produrre la rottura della carotide dello stesso animale (Gréhant e Quinquaud); la resistenza delle vene è quindi superiore a quella delle arterie. Le maggiori alterazioni della elasticità nelle vene si trovano nella *fleboscleros*i, che è un processo patologico analogo all'arteriosclerosi. Esso colpisce di preferenza le vene degli arti e più specialmente degli arti inferiori (Sack), e si presenta, come l'arteriosclerosi, o a nodi o diffusa (Mehnert).

C. — Intorno alla contrattilità delle arterie e delle vene.

Un'altra proprietà delle arterie è la *contrattilità*, fatto che è collegato alla attività delle fibro-cellule muscolari, che sono uno dei costituenti principali delle pareti vasali.

È un fatto, conosciuto da gran tempo, che le *arterie* si contraggono per effetto di stimoli meccanici e chimici. Le classiche ricerche di Henle dimostrarono la presenza di fibre muscolari liscie nella parete delle arterie, e quelle di Weber e Stilling misero in evidenza la dipendenza funzionale di queste fibre da rami nervosi di differente origine.

La dottrina della innervazione vasale venne più saldamente fondata, nel 1851, da Cl. Bernard colle sue esperienze sulle lesioni del simpatico al collo. Egli osservò innalzamento di temperatura e circolazione più vivace nella regione dove si ramifica il simpatico leso, ma non dette una interpretazione esatta al meccanismo di questo fenomeno. Brown-Séquard dimostrò che la dilatazione dei vasi, conseguente al taglio del nervo simpatico al collo, dipende dalla paralisi dei vasi sanguigni, e il conseguente innalzamento di temperatura è dovuto a codesta dilatazione vasale e alla contemporanea alterazione della circolazione sanguigna. Le ricerche dello Schiff ed altre ancora di Cl. Bernard condussero alla dimostrazione diretta dell'esistenza di *nervi vasocostrittori* e di *nervi vasodilatatori*.

Le fibre muscolari della parete delle *vene* hanno una funzione importante, poichè adattano il volume delle vene alla quantità di sangue del corpo. Quando venga *sospeso* il loro *tono* esse si dilatano enormemente ed il sangue in esse ristagna fino a cessare del tutto dalla circolazione.

Il *tono* della parete vasale è dovuto all'apparato muscolare, che contribuisce a formare la parete vasale, e sta sotto l'influsso diretto dell'apparato nervoso vasomotorio.

I. — *I nervi vasocostrittori.*

I *nervi vasocostrittori* cagionano, allorchè vengono eccitati, un rimpiccolimento del lume vasale. Questi nervi conducono eccitamenti provenienti dal sistema nervoso centrale; e poichè questi eccitamenti sono continui, sebbene di varia intensità, così si ha in permanenza nelle pareti vasali un tono che oscilla nelle varie regioni del corpo, a seconda dei vari momenti della vita dell'individuo.

La *lesione di un nervo vasocostrittore* produce una dilatazione della parete del vaso da esso innervato.

Questo fenomeno è costante nella lesione di continuo dei nervi splacnici e in quella del simpatico al collo.

L'organo, a cui vennero recisi i nervi vasocostrittori, aumenta di volume in proporzione del maggior afflusso di sangue che si effettua in esso; la circolazione è più rapida del normale e il colore del sangue venoso più chiaro del solito, perchè esso permane più brevemente nei capillari. Tutti i vasi, comprese le vene e i capillari, sono rigonfi e visibilissimi. La temperatura dell'organo è tanto più elevata della normale quanto meno l'organo è a contatto con l'aria ambiente.

L'*eccitamento dei nervi vasocostrittori* determina nei vasi dei fenomeni opposti a quelli ora descritti. Le arterie si possono contrarre fino al punto di ridurre il loro lume ai minimi termini, e nell'organo o nei tessuti si ha allora diminuzione di volume e della quantità del sangue; lentissima circolazione e abbassamento di temperatura.

I nervi vasocostrittori che vanno ai vasi del corpo provengono dal simpatico del collo; essi hanno origine dal midollo spinale (Budge e Waller) dal quale escono per le radici anteriori (Pflüger).

Non è esclusa però la possibilità che i nervi vasocostrittori di un medesimo organo provengano da territori nervosi diversi. I nervi vasocostrittori delle estremità anteriori del corpo derivano quasi tutti dalla parte media del midollo toracico (Bernard, Cyon, Baydsis e Bradford). I nervi vasocostrittori delle estremità posteriori provengono anch'essi dal midollo toracico, e dalla parte più alta del midollo lombare.

I nervi vasocostrittori degli organi addominali sono i nervi splacnici, che hanno una grande importanza quali organi regolatori della pressione sanguigna, e che mandano fibre vasocostrittrici al plesso celiaco e da qui si distribuiscono allo stomaco, all'intestino e ai reni. Tutti questi nervi vasocostrittori provengono dal midollo spinale, dal decimo nervo toracico al terzo lombare. Oltre che dagli splacnici, i vasi dell'addome sono innervati anche da altri nervi costrittori aventi altra provenienza, forse dal nervo vago. Sono meno certe le nostre nozioni sui nervi vasocostrittori dei polmoni.

II. — *I nervi vasodilatatori.*

I *nervi vasodilatatori* sono quelli che diminuiscono, nella parete vasale, la capacità di opporsi alla pressione sanguigna. I nervi vasodilatatori mantengono la loro eccitabilità, anche dopo che sia stata interrotta la loro unione

col sistema nervoso centrale, per un tempo maggiore dei nervi vasocostrittori.

Spesso i due gruppi di nervi giungono, raccolti insieme in un tronco unico, ad un determinato organo: ma si possono tuttavia distinguere gli uni dagli altri, poichè i nervi vasodilatatori sono facilmente eccitati da correnti deboli a ritmo lento, mentre i nervi vasocostrittori richiedono una corrente più intensa e una maggior frequenza di stimolo. Anche il periodo di latenza dello stimolo è più lungo per quelli che per questi.

Tra i nervi *vasodilatatori della testa* ricorderemo quelli, che vanno alla ghiandola sottomascellare e alla lingua, e provengono dal nervo facciale e vi arrivano attraverso alla corda del timpano. Alcune fibre che vanno alla parte posteriore della lingua e all'arco anteriore del palato e alle tonsille decorrono nel tronco del nervo *glosso faringeo*. La pelle della faccia e le relative mucose, compresa quella del naso, ricevono i nervi vasodilatatori da due sorgenti: dal midollo spinale per il simpatico del collo, e dal cervello per il trigemino.

I *nervi vasodilatatori delle estremità anteriori* del corpo decorrono nel quinto fino all'ottavo nervo toracico (Langley), quelli delle *estremità posteriori* vengono dalle radici anteriori del secondo fino al quarto nervo lombare (Laffont), mentre qualcuno vorrebbe che provenissero anche dalle radici posteriori del quarto e quinto nervo lombare. Per gli organi addominali pare che le fibre nervose vasodilatatrici provengano dagli splacnici. I *nervi erigenti* posseggono fibre dilatatrici; essi provengono dal primo e secondo nervo sacrale (Eckhard), si congiungono col plesso ipogastrico e vanno al pene.

III. — *I centri dei nervi vasali.*

Il *centro vasomotorio* più importante è quello che risiede nel midollo allungato, e che sta in intimo rapporto fisiologico con quello della respirazione, altri centri analoghi (per i nervi vasocostrittori) si trovano in altre parti del midollo spinale (cordoni laterali), nella sfera motrice della corteccia cerebrale e nelle parti immediatamente limitrofe, e finalmente nel corpo quadrigemino e nel bulbo. Qualcuno ammette l'esistenza dei centri vasomotori secondari anche nella parete vasale stessa.

IV. — *Riflessi vasali.*

I *centri vasali* ricevono eccitamenti per la via dei nervi centripeti di differenti parti del corpo, e trasmettono, per i nervi vasali, gli impulsi vasocostrittori o vasodilatatori. Si hanno cioè dei veri e propri *riflessi vasali.*

In generale, ad ogni eccitamento periferico di sufficiente intensità si provoca una vasocostrizione di alcuni territori vascolari e conseguentemente un aumento della pressione sanguigna. In alcuni casi però certe stimolazioni, esercitate su alcune parti del corpo, determinano invece una diminuzione della pressione sanguigna. Heidenhain e Grützner hanno cercato invano di dimostrare l'esistenza di fibre depressorie speciali, cosa che riuscì invece a

Ludwig e Cyon per riguardo al coniglio, in cui facilmente si può trovare nei plessi del collo un filetto nervoso (nervo depressore), che, eccitato, produce un abbassamento della pressione sanguigna.

Non si dà mai il caso che tutti i vasi del corpo vengano contemporaneamente dilatati o ristretti. Più spesso si verifica una specie di antagonismo tra i vasi degli organi interni del corpo e i vasi superficiali, e mentre certi stimoli determinano la vasocostrizione degli uni, provocano anche la vasodilatazione degli altri. Questo fatto permette che si mantenga presso a poco costante l'ampiezza totale del letto vascolare, anche sotto l'influenza di stimoli, che agiscano per via riflessa sugli elementi contrattili dei vasi.

D. — Alterazioni nella contrattilità delle pareti vasali.

Alterazioni del tono vasale.

Il *tono vasale*, che è una necessità imprescindibile per la circolazione sanguigna, è mantenuto e dipende dal sistema nervoso centrale. Eccitamenti periferici possono, per via riflessa, diminuirne o aumentarne l'intensità, e queste oscillazioni assumono una ampiezza considerevole sotto l'influenza di differenti cause morbose.

Non solo il tono delle arterie, ma anche quello delle vene è sottoposto all'azione del sistema nervoso (Mall, Thompson). Il tono venoso ha importanza come quello delle arterie.

Le alterazioni del tono vasale possono essere *generali* o *locali*.

I. — *Disturbi generali del tono vasale.*

L'*aumento generale* del tono vasale appare in seguito ad eccitamento dei centri in genere e specialmente dei centri vasomotori, che hanno sede nel midollo allungato. La *diminuzione* del tono invece si manifesta in seguito a paralisi di questi centri. L'eccitamento si manifesta con una contrazione generale delle arterie del corpo, e con un conseguente aumento di pressione del sangue (Ludwig, Tiry).

L'*eccitamento* dei centri vasomotori può essere *diretto* o *riflesso*. Per provocare il loro eccitamento diretto è sufficiente il passaggio, attraverso il midollo allungato, di sangue contenente certi gas (anidride carbonica) o certi veleni (stricnina, nicotina). Eguale effetto si ha per l'ischemia del midollo allungato, in seguito a legatura delle carotidi, o delle succlavie, o alla stasi venosa del cervello in genere.

La distribuzione del sangue nell'organismo si compie specialmente per opera dei nervi vasali; quindi sarà facile comprendere quali effetti possa avere l'aumento del tono vasale sull'organismo, allorquando questo presenti delle alterazioni nella parete dei vasi in una o nell'altra regione del corpo.

Una diminuzione generale del tono vasale si manifesta nello *shock*, che sembra essere l'effetto della paralisi dai centri vasomotori più importanti. Lo shock sopravviene in individui a sistema nervoso vulnerabile, in seguito a traumatismi degli organi addominali, dei testicoli, ecc.

Nello *shock* si ha dilatazione della parete vasale, diminuzione di pressione del sangue ed il polso si fa piccolo e molle.

Una importante alterazione del tono vasale conosceremo nella *febbre*, trattando della innervazione vasomotrice.

II. — *Disturbi locali del tono vasale.*

I disturbi locali del tono vasale si scorgono in modo evidente nelle *angionecrosi*. A questa categoria di affezioni appartengono le *emicranie vasomotorie*, in cui bisogna distinguere la forma di emicrania da spasmo, da quella da paralisi del simpatico. La prima fu studiata da Du Bois-Reymond (1860) sulla propria persona e venne da lui chiamata *emicrania simpatico-spastica* o *tonica;* la seconda, studiata dal Möllendorf, fu detta *emicrania simpatico-paralitica.* Si hanno però delle *forme* che si possono chiamare *miste*, poichè i fatti di spasmo si alternano con fatti di paralisi del simpatico. Nella prima forma si ha spasmo dei vasi innervati dal simpatico cervicale: l'arteria temporale è dura e ristretta, la metà del viso colpita è pallida e fredda (abbassamento di temperatura), la pupilla del lato dolente è dilatata, l'occhio è infossato nell'orbita. La pressione sulla carotide del lato malato ne fa aumentare il dolore. Vi è anche aumento di secrezione salivare (scialorrea). Nella emicrania simpatico-paralitica vi sono fenomeni analoghi a quelli che si riscontrano sugli animali in seguito al taglio del simpatico cervicale. Il lato della faccia colpito è più rosso e più caldo del normale, la pupilla è ristretta, il globo oculare incavato, vi è ptosi leggera; le arterie temporali sono dilatate, pulsanti, i vasi del fondo dell'occhio sono dilatati. La secrezione del sudore aumenta dal lato malato, il polso è piccolo, duro, rallentato. Si crede che questa forma di emicrania sia dovuta a fenomeni paralitici dei nervi vasomotori del simpatico. Le alterazioni anatomiche di queste due affezioni sono ignote. La causa pure è ignota; si tenderebbe ad attribuirla all'azione di sostanze tossiche, che agirebbero sui centri vasomotori locali. Altri disturbi vasomotori locali li riscontriamo nelle manifestazioni cutanee di qualche malattia esantematica o d'altra natura.

Appunti bibliografici.

Sul tessuto elastico si consulti la pubblicazione recentissima, ricca di osservazioni originali e di bibliografia del LIVINI, *Le tissu elastique, etc.*, Torino, 1900.

Inoltre: VOLKMANN, *Arch. r. Du Bois-Reymond,* 1859.

WERTHEIM, *Sulla elasticità dei tessuti organici*, Annales de chimie et de physiologie, III sér., t. XII.

Sulla *proprietà d'elasticità* dei corpi e quella speciale dei vasi.

WEBER, *Poggendorff's Ann. der Physik und Chemie* (elasticità dei corpi solidi), Vol. 54, 1841.

LUCK, *Dissertazione*, Dorpat, 1889 (elasticità dei vasi arteriosi).

HILLER R., *Dissertazione*, Halle, 1884 (elasticità dell'aorta).

THOMA e KAEFER, *Virchow's Archiv*, Vol. 116.

KAEFER N., *Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1891 (misurazioni sull'elasticità delle pareti vasali).

Sulla *pressione sanguigna* in rapporto all'elasticità:

GRÉHANT e QUINQUAUD, *Journal de l'anat. et de la physiologie*, 1885.

TIGERSTEDT, *Die Physiologie des Kreislaufes*, 1893, pag. 317-361.

LEWASCHEW, *Zeitschrift f. klin. Med.*, Vol. IX.

Sulla arteriosclerosi, endarteriti e aneurismi:

THOMA, *Virchow's Archiv*, Vol. 93, 1883, Vol. 95, 1884, Vol. 104, 1886, Vol. 105, 1886, Vol. 106, 1886, Vol. 111, 1888, Vol. 112, 1888, Vol. 113, 1888, Ziegler's Beiträge, Vol. X.

MEHNERTH, *Lavoro importante per la distribuzione topografica dell'arteriosclerosi*, Inaug. Dissert., Dorpat, 1883.

WEISZMANN F. e NEUMANN S., *Allg. Wien. Med. Zeitung*, XXXV. Jahrgang, 1890, N. 25-26.

ZWINGMANN, *Das elastiche Gewebe der Aortenwand und seine Veränderungen bei Sclerose und Aneurysma*, Inaug. Diss. Dorpat, 1891.

MANCHOT C., *Ueber die Entstehung der wahren Aneurysmen*, Inaug. Dissertation, Strassburg, 1890.

MARTINOTTI, *Dell'arteriosclerosi*, Torino, 1890.

QUINCKE, *Die Gefässkrankheiten*, Ziemssen's Handbuch, Vol. VI.

SACK, *Sulla sclerosi delle vene*, Inaug. Dissert., Dorpat, 1887.

LUKIANOW, *Allg. Pathol. d. Gefässsystem*, 1894 — lezione 5.ª

BRAUNE, *Elasticità delle vene*, Beiträge zur Anatomie u. Physiologie (Ludwig's Jubiläum's).

MALL, *Die motor. Nerven der Portalvenen*, Archiv von Du Bois-Reymond, 1890.

Intorno alla *contrattilità* e alle alterazioni nella contrattilità delle arterie e delle vene e sui *nervi vasali* e sul *tono vasale*:

ADUCCO, *Recherches sur la fonction vaso-motrice de la moelle épinière*, Arch. ital. de Biologie, 1890.

I noti trattati di v. RECKLINGHAUSEN, e quello di TIGERSTEDT più volte citati:

LUDWIG, *Lehrbuch der Physiologie* Leipzig, 1861.

BRÜCKE, *Vorlesungen über Physiologie*, Wien (ult. ed.).

FORSTER, *Fisiologia*, trad. ital., Milano.

VULPIAN, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur (physiologie et pathologie)*, Paris.

ROGER, *Comptes rendus*, t. CXV.

Sullo *shok*, TISCHER, Volkmann klin. Vorträge, N. 10.

Sull'*emicrania* e sulle *affezioni del simpatico*:

DU BOIS-REYMOND, *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1860.

MÖLLENDORF, *Virchow's Archiv*, 1867.

EULENBURG e GUTTMANN, *Die Pathologie d. Sympaticus*, 1871.

DE GIOVANNI, *La patologia del simpatico*, Milano.

BRADFORD and DEAN, *Journal of Physiol.*, Vol. X.

RICHET, *Dictionnaire de Physiologie*, Paris, 1899 (dove vi è tutta la bibliografia più recente).

CAPITOLO V.

Turbamenti locali di circolazione.

Variabilità locale fisiologica del contenuto sanguigno. — Iperemia attiva. — Iperemia passiva. — Ipoemia e ischemia.

A. — Variabilità locale fisiologica del contenuto sanguigno.

Già nell'andamento normale delle varie funzioni dell'organismo havvi una sensibile oscillazione nella quantità del sangue contenuta dai vari organi e tessuti del corpo.

Questa *variabilità locale fisiologica* dipende da complesse circostanze: dall'attività funzionale dell'organo e principalmente dalle oscillazioni di contrattilità ed elasticità delle pareti vasali, e dalla elasticità propria dei tessuti in cui giaciono i vasi stessi.

Non possediamo mezzi d'indagine sicuri diretti per determinare la quantità di sangue contenuta in un organo: l'*esame oncometrico* con il metodo del Roy (determinazione delle oscillazioni di volume di organi interni), l'esame microscopico, l'osservazione macroscopica, la determinazione della parte solida e di quella liquida di un organo, ed altri metodi ancora non rappresentano che vie indirette ed incerte per stabilire il grado di riempimento relativo di una parte del corpo, per mezzo del sangue.

Ancor più difficile è stabilire quando le oscillazioni nel contenuto locale del sangue sono tali da costituire un fatto morboso: talvolta infatti le condizioni locali della circolazione non sono più normali, ma ancora non costituiscono un fenomeno patologico.

Se la quantità del sangue contenuta in un organo è relativamente superiore al normale, si dice che si ha una *iperemia* [1]), se essa è sensibilmente diminuita, una *ipoemia* [2]).

L'*iperemia dicesi attiva* o *arteriosa*, *congestiva*, allorchè è cagionata da un aumentato *afflusso*, per la via arteriosa, di sangue; dicesi *iperemia passiva* o *venosa* o *stasi sanguigna* allorchè essa deriva da un impedito efflusso del sangue in una parte del corpo.

B. — Iperemia attiva o arteriosa.

Nell'iperemia attiva, i vasi arteriosi dilatati provvedono il loro rispettivo territorio capillare con una quantità maggiore di sangue. I capillari stessi

---

1) ὑπὲρ = troppo; αἷμα = sangue.
ὑπὸ = diminutivo.

si dilatano, qualora il letto in cui stanno lo permetta. L'eccesso del sangue effluisce facilmente dall'organo attraverso le vene.

Prima di tutto conviene stabilire i *caratteri*, che presenta una parte del corpo in *iperemia attiva*. Essa è più colorita, arrossata; la sua temperatura è per solito superiore alla norma, è infine turgida, e il suo volume è accresciuto.

L'esagerato riempimento dei vasi sanguigni può renderci ragione dell'*arrossamento* e dell'*aumento di temperatura*, che si verificano nella parte iperemica. Ma questo innalzamento della temperatura locale non può essere che temporaneo, se il sangue di quel territorio non si rinnova rapidamente, in grazia di un *aumento nella velocità della corrente sanguigna*. Se il sangue nel tessuto iperemico ristagna, la temperatura non potrà di molto innalzarsi, perchè rapidamente si ristabilirà l'equilibrio termico con le parti circonvicine.

Ma nella maggior parte dei casi durante la iperemia attiva la corrente sanguigna è accelerata, fatto dimostrato dalla nota osservazione, che il sangue venoso del territorio iperemico ha talvolta caratteri simili a quelli del sangue arterioso, e talvolta la pulsazione si propaga fino ai tronchi venosi.

Nella iperemia attiva l'aumento della velocità della corrente sanguigna è determinato, molto probabilmente, da cagioni speciali: dalla minor resistenza che deve vincere il sangue nei vasi dilatati (Stricker), e dalla modificata costituzione del sangue nel territorio iperemico, che diminuisce l'attrito degli elementi del sangue colla parete capillare (Poiseuille, Labutz).

L'*aumento di volume del tessuto iperemico* si spiega facilmente con il maggior riempimento dei vasi sanguigni; forse ad un tale aumento contribuisce anche una maggiore produzione di linfa; ma ciò è ancora dubbio, nè le più recenti esperienze, che danno risultati contraddittori (vedi appunti bibliografici), valgono a risolvere questa ultima questione.

Riguardo al *meccanismo di formazione della iperemia attiva* regnano pure molte incertezze; solo possiamo asserire che, nei vari casi, esso meccanismo sia somigliante, e che dipenda principalmente da modificazioni vasomotorie.

Vediamo ora *in quali circostanze si presenta la iperemia attiva*.

Noi osserviamo talvolta l'iperemia arteriosa, quando, in un territorio vasale, improvvisamente cessa la pressione esterna. Così avviene nel peritoneo, quando si leva il liquido contenuto nella cavità addominale (ascite). Allora si ha un rilasciamento dei vasi e l'iperemia arteriosa. Il meccanismo di questo fenomeno, che del resto è incostante, non si spiega in modo soddisfacente; è certo, che le condizioni di nutrizione dei vasi, che per lungo tempo dovettero sottostare ad una pressione esterna, sono tali da abbassare il tono vasale, da renderlo incapace di resistere alla pressione sanguigna normale.

L'iperemia attiva classica si ha nei disturbi, di varia natura, dei nervi vasomotori, sia per eccitamento dei nervi vasodilatatori, sia per paralisi dei nervi costrittori. Sono ben conosciute le iperemie dovute alle lesioni o alla compressione del simpatico al collo, e quelle, come la *eritromelalgia*, che dipendono molto probabilmente da nevrosi dei vasodilatatori. Nella eritromelalgia abbiamo fenomeni iperemici molto caratteristici per lo più simmetrici, che si presentano sotto forma di chiazze rosse, tumefatte, con temperatura elevata, e che occupano in generale la cute delle estremità, o quella del naso o dell'orecchio (Recklinghausen, Senator). Certe sostanze tossiche possono, esercitando un'azione paralizzante sulle piccole arterie, provocare una iperemia passeggiera.

Nelle infiammazioni croniche o durante i processi degenerativi delle arterie, allorchè la parete di queste si altera nelle sue proprietà elastiche, nelle intossicazioni alcooliche croniche, si hanno, in alcuni territori meno resistenti del corpo (Virchow), fenomeni d'iperemia, che talvolta divengono pericolosi per i disturbi funzionali ch'essi provocano.

Uno speciale interesse presentano le cosidette *iperemie collaterali*, che si manifestano nei rami vasali limitrofi e laterali di un vaso principale, in cui vi sia un ostacolo circolatorio, che può p. es. consistere anche nella legatura dell'arteria. Anzi lo studio emodinamico nelle iperemie collaterali si svolse con tale sperimento. Legando un'arteria, si ha al disopra di questo ostacolo un aumento della pressione, che si estende, in modo non uniforme, in tutti quei vasi tra cui vi è una libera comunicazione; ma questo fatto non è sufficiente da per sè a spiegare la cagione dell'avvenimento della iperemia (Talma): conviene pensare agli apparecchi d'innervazione vasomotoria e agli atti riflessi delle vie circolatorie.

Quando l'apparato nervoso è intatto, l'iperemia collaterale sorge più pronta ed insistente dopo la legatura di una arteria (Stefani, Nothnagel). Secondo Nothnagel l'acceleramento della corrente sanguigna ha una grande importanza nella iperemia collaterale, provocando un maggior afflusso di materiale nutritivo; così la parete vasale diviene ipertrofica ed iperplastica.

Seguendo semplicemente i principii meccanici dell'idrodinamica, non si spiegano i fenomeni complessi della iperemia collaterale, specialmente di quella che si vede negli organi doppi e simmetrici del corpo, dopo sorto un ostacolo circolatorio nel ramo principale arterioso di uno degli organi. Così, ad esempio, dopo avvenuta la compressione della arteria renale destra si ha una iperemia nel rene sinistro, e così può avvenire anche per riguardo ai polmoni.

Cohnheim dà a questo fenomeno una interpretazione teleologica che è del tutto insufficiente. In tesi generale il sangue scorre da un organo leso ad uno intatto perchè quivi havvi una resistenza minore da vincere, e questa minor resistenza sussiste là dove il sangue stesso è maggiormente necessario. Anche qui entrano in giuoco gli apparati nervosi regolatori delle funzioni, e solo tenendo conto di questi sarà più facile trovare l'interpretazione di questi fenomeni.

Il maggior afflusso di sangue ad un organo ha per conseguenza un aumento materiale di nutrizione dell'organo stesso. Per alcuni anzi la ipertrofia di un tessuto si origina talvolta soltanto in seguito a ripetute iperemie. Forse l'azione della iperemia è indiretta, e lo sviluppo sovrabbondante degli elementi cellulari avviene in conseguenza della temperatura più ele-

vata, che si ha in questi tessuti, e che favorisce i processi cariocinetici (Penzo). Havvi per contro chi nega che la iperemia possa, da per sè, determinare una ipertrofia dei tessuti.

L'iperemia attiva è spesso un fenomeno di breve durata; talvolta produce dei disturbi funzionali abbastanza gravi (iperemia del sistema nervoso centrale).

C. — Iperemia passiva o venosa.

L'iperemia passiva o venosa è dovuta ad un ristagno del sangue venoso in una parte del corpo. La parte iperemica acquista un *colore* cupo, livido, che si fa poi più scuro, cianotico quando, in seguito, avviene una limitata fuoriuscita di eritrociti dai vasi. La *temperatura del tessuto*, che da principio è alquanto superiore alla norma, si abbassa poi al disotto del normale, quanto più la corrente sanguigna si fa lenta, e il sangue acquista il carattere venoso (emoglobina ridotta), e di conseguenza quanto meno attiva è la nutrizione e quindi la produzione di calore nella parte del corpo in cui il sangue ristagna.

L'*edema*, che accompagna tali alterazioni, è cagionato dalle alterazioni delle pareti delle vene, le quali, in contatto con un sangue alterato, sono nutrite insufficientemente e si rendono permeabili agli elementi liquidi propri del sangue, i quali fuoriescono dai vasi: questi fenomeni si possono osservare direttamente al microscopio nei tessuti trasparenti degli animali (Cohnheim, Samuel).

Un organo colpito dall'iperemia venosa è *aumentato di peso e di volume.*

Le *cause immediate* della iperemia passiva si riferiscono, il più spesso, a compressioni di grossi tronchi venosi, per cui l'efflusso del sangue venoso viene ostacolato o del tutto impedito.

L'attività muscolare è un elemento essenziale per la circolazione del sangue venoso, e per ciò, in quelle parti del corpo in cui i muscoli rimangono a lungo senza contrarsi, si presenta spesso l'iperemia passiva.

Anche certe affezioni della parete dei vasi venosi, che alterano la contrattilità e la elasticità di queste, sono causa di iperemia passiva (Samuel).

Ripetuti e continuati, energici atti espiratorii, impedendo l'efflusso del sangue dalle vene giugulari, possono provocare fenomeni di iperemia passiva, che talvolta disturbano la meccanica del cuore e il funzionamento delle valvole cardiache.

L'iperemia passiva si ha nel fegato, in seguito a processi morbosi della vena porta, del connettivo interstiziale (cirrosi ipertrofica).

Infine si hanno delle iperemie venose in una regione del corpo, in conseguenza di disturbi circolatori, che sorgono in un'altra regione, la quale sia con quella in rapporti angiologici poco favorevoli. Così, per disturbi circolatori nella vena cava inferiore, si ha stasi nella vena spermatica interna sinistra (Lukianow).

Vanno ricordate infine le iperemie passive, che si producono nelle parti declivi del corpo, quando è ostacolato l'efflusso del sangue entro il cuore destro, e quelle che sorgono nel piccolo circolo in conseguenza di affezioni del ventricolo sinistro.

Tutti i vizi organici del cuore (lesioni valvolari, del miocardio), le alterazioni anatomo-patologiche dell'endocardio (aderenze) possono essere causa di tali fenomeni morbosi della circolazione, che hanno poi conseguenze diverse e molto complesse a carico del cervello, e dei visceri toracici e addominali.

Le *conseguenze dell'iperemia passiva* in un tessuto sono diverse a seconda della durata e dell'intensità del processo. La nutrizione del tessuto è profondamente alterata; quando il sangue non si rinnova, si rende difficile o impossibile lo scambio materiale; allora succede spesso anche la morte del tessuto.

Altre volte, l'iperemia passiva è cagione dell'atrofia degli elementi cellulari negli organi parenchimatosi (atrofia cianotica nelle cellule epatiche).

È naturale che, in conseguenza di un'iperemia passiva, la funzione dell'organo rimanga alterata: il rene ed il fegato colpiti da stasi non possono più disimpegnare normalmente la loro funzione secretoria, e lasciano sfuggire dai loro epiteli alterati le sostanze proteiche del sangue. Si ha così l'albuminuria e la presenza di albumina nella bile: nei polmoni gli scambi gasosi non avvengono più normalmente, e si ha la dispnea. Soltanto le forme passeggiere di iperemia passiva non lasciano conseguenze.

D. — Ipoemia o ischemia (Virchow).

L'*ipoemia* si può considerare come il fenomeno opposto all'iperemia, giacchè esso consiste in un impedito o limitato afflusso di sangue arterioso in un organo, il quale perciò rimane povero di sangue ossigenato.

Il *tessuto ipoemico è pallido, ha un volume e un peso minori del normale*. La sua *temperatura*, conseguentemente all'insufficienza di nutrizione e di ricambio, è *abbassata*.

I tessuti ipoemici sono in generale piuttosto flaccidi, poichè, oltre una minore quantità di sangue, havvi una minore produzione di linfa (Nasse, Rogowitz).

L'*ischemia si produce* in quelle regioni del corpo nelle quali, per una ragione qualunque, viene compresso un importante tronco arterioso; essa è tanto più rapida e completa, quanto più forte ed estesa è la pressione esercitata sul vaso, e quanto più cedevole la parete di questo.

Causa di tali compressioni possono essere tumori, che si sviluppino in vicinanza di grossi vasi, raccolte di liquidi o di gas in certe cavità, processi

cicatriziali, ecc.; qualche volta si tratta invece di processi, che diminuiscono il lume vasale (trombi parietali, arteriosclerosi, endoarteriti di differente natura).

Nelle *angioneurosi spastiche*, che consistono in un eccitamento dei nervi vasocostrittori, si hanno pure ischemie più o meno estese.

In questi casi, non è ben noto per quali cause i nervi vasomotori vengano alterati nella loro funzionalità; talvolta si producono dei fenomeni veramente gravi, che divengono anche permanenti, poichè causano alterazioni nella struttura dei tessuti.

Non di rado si tratta di veleni — il virus della malaria, della sifilide, l'ergotina — che agiscono sui nervi vasomotori.

Anche l'azione del freddo può fare contrarre le arterie agendo sulla loro parete, indipendentemente dall'apparato vasomotorio, e con ciò provocare una ischemia (Döhring, Stricker),

L'ischemia di una parte del corpo può essere anche causata indirettamente dalla iperemia in un altro organo, poichè, concentrandosi improvvisamente una grande quantità di sangue in un territorio vasale, ne rimane alquanto sprovvisto, se anche momentaneamente, un altro limitrofo. Un esempio l'abbiamo nell'esperimento della resezione dei nervi splacnici, in cui, contemporaneamente all'iperemia diffusa nella cavità addominale, si ha l'ischemia delle altre parti del corpo.

Qualunque sia la cagione, le *conseguenze dell'ipoemia* sono sempre le medesime, e sopratutto si hanno dei disturbi di nutrizione locali, per diminuito accesso d'ossigeno e per l'accumulo di prodotti di rifiuto (catabolici) nel tessuto.

Una grave e durevole ischemia è quindi causa di considerevoli disturbi di nutrizione del tessuto, poichè le cellule, dopo aver esaurito il proprio materiale nutritizio di riserva, cadono in necrosi, o per lo meno i tessuti divengono molto sensibili ad agenti esterni od interni (tossici), e sono predisposti specialmente a processi infiammatori.

I vari tessuti presentano una differenza di resistenza di fronte alle conseguenze dell'ischemia.

Il tessuto muscolare volontario è il più resistente; meno di tutti è il tessuto nervoso.

Le alterazioni di nutrizione dei tessuti e quelle funzionali che conseguono all'ischemia, provocata con la legatura di una arteria, si possono studiare al microscopio sui tessuti trasparenti di animali (rana) vivi (Saviotti). Dopo legata un'arteria, per esempio l'arteria crurale della rana, si vede nella rispettiva membrana natatoria che i vasi e i capillari si acquattano; si ha una distribuzione anormale, uniforme degli elementi corpuscolari del sangue.

Le pareti vasali stesse si alterano e permettono la fuoriuscita degli elementi cellulari del sangue: questo processo prosegue anche se la legatura si toglie poco dopo che fu posta.

Il sangue, cui non è permesso l'accesso in quella regione, si distribuisce nei territori limitrofi: così sorge una iperemia collaterale. Talvolta la pressione arteriosa stessa è aumentata, solo però se la regione ischemica è molto vasta (Cohnheim, v. Recklinghausen).

L'aumento della pressione sanguigna nel territorio iperemico è maggiore quanto più l'apparato centrale dei nervi vasocostrittori viene stimolato dalla ischemia, il che avviene specialmente nella ischemia del sistema nervoso centrale stesso.

Le *alterazioni funzionali ischemiche* si manifestano in vario modo, a seconda della natura dell'organo colpito.

È noto che l'obliterazione dell'arteria silviana produce la paralisi della parte opposta del corpo; la legatura dell'aorta, al disotto del punto di origine delle arterie renali, determina una paralisi del treno posteriore, per ischemia dell'ultima porzione del midollo spinale, che viene alimentato dalle arterie lombari. La legatura delle arterie cerebrali è cagione della ischemia del cervello, e conseguentemente si presentano accessi epilettoidi e perdita dei movimenti volontari e della reazione a stimoli esterni (Kussmaul e Tenner). I reni cadono in necrosi ischemica dopo legate le arterie renali (Israel). L'occlusione della vena porta, in un coniglio, è causa della sua morte immediata: forse per il sangue contenuto nel sistema portale, che viene così ad essere escluso dalla circolazione generale. Inoltre, con la occlusione della porta, si ha stasi nelle radici di essa (vene dello stomaco, dell'intestino, della milza), e contemporaneamente una ischemia in altri organi, e specialmente nei centri nervosi essenziali.

Le gravi lesioni funzionali, che susseguono in genere alla occlusione di alcune arterie, possono cessare rapidamente allorchè si ristabilisca il circolo nell'organo ischemico, mercè le arterie collaterali (Baum).

Talvolta anche i *vasa vasorum* possono contribuire a ripristinare la circolazione sanguigna, sempre quando l'ischemia non abbia assunto una proporzione estesa.

Appunti bibliografici.

Intorno alla *distribuzione del sangue* negli organi del corpo e sulla variabilità locale fisiologica del contenuto sanguigno si consulti:

RANKE, *Die Blutvertheilung und der Thätigkeitswechsel der Organe*, Leipzig, 1871.

SPEHL, *De la ripartition du sang circulant dans l'économie*, Thèse. Bruxelles, 1885.

TIGERSTEDT, *Lehrbuch d. Physiologie des Kreislaufes*, Leipzig, 1893.

COHNHEIM, *Patologia generale*, Napoli, 1883.

Intorno all'*iperemia attiva* o alla *circolazione collaterale* e all'*iperemia passiva*, si consulti:

v. RECKLINGHAUSEN, *Handbuch der Allg. Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung*, Stuttgart, 1883.

In questo libro da pag. XV a XVIII si trova tutta la letteratura sull'argomento pubblicata fino al 1883. Vedi inoltre le ricerche dello STEFANI pubblicate nello *Sperimentale*, 1886, Vol. 58 (circolazione collaterale).

Nothnagel, *Zeitschrift f. klin. Med.*, Vol. XV, 1888 (circolazione collaterale).

Si consultino gli *Arch. ital. de biologie*, e l'opera del v. Ziemssen's, Vol. XI. 1.ª parte, dove vi sono varie pubblicazioni sull'argomento. La letteratura fino al 1894 trovasi nel libro di Lukianow, *Grundzüge einer Allg. Pathologie des Gefässystem*, Leipzig, 1894.

Le pubblicazioni degli ultimi anni sono ben scarse: vedi *Centralblatt f. allg. Pathologie* (1894-1900) e gli *Ergebnisse der allg. Pathologie*, fino al 1898.

Intorno all'*ipoemia* e all'*ischemia* si consultino i libri sopra citati del v. Recklinghausen, pag. XVIII e XIX e del Lukianow (capitolo VII) e i periodici medici ora ricordati.

CAPITOLO VI.

La trombosi.

I vasi sanguigni possono venire occlusi, in parte o del tutto, da zaffi, che hanno origine dal sangue stesso.

Il processo di formazione di questi zaffi venne chiamato da R. Virchow *trombosi* [1]) e gli zaffi stessi *trombi*.

Spetta certamente all'illustre patologo di Berlino il merito di aver chiarito, parecchi anni or sono, il meccanismo di formazione dei trombi vasali, di aver dimostrato che allo sviluppo dei trombi cooperano principalmente i seguenti fattori: il rallentamento della corrente sanguigna, la costituzione stessa del sangue e le modificazioni strutturali della parete vasale, che sempre si ritrovano nel punto ove il trombo si forma.

Nelle prime pubblicazioni di R. Virchow si trovano esposti i dati storici che riguardano questo processo morboso — il quale da principio venne interpretato come un fenomeno postmortale (polipi cardiaci) — e le dottrine che prevalsero, al principio del secolo ora spirato, intorno alle discrasie del sangue ed alla cosidetta infiammazione di questo tessuto (haemitis).

Sarà opportuno stabilire fin d'ora che le dottrine adesso dominanti sul processo trombotico, sono quasi concordi nel riconoscere l'essenza di tale fenomeno nella trasformazione del sangue da liquido in solido.

Lo studio della *trombosi* è strettamente collegato a quello della *coagulazione del sangue*.

I *trombi si formano in differenti condizioni*, che ora passeremo brevemente in rivista. Si afferma, da gran tempo, che i trombi sorgono nell'interno dei vasi, allorquando le pareti di questi hanno perduto la loro levigatezza; nel qual caso la corrente del sangue, in contatto con una superficie ruvida, non può sottrarsi a certe alterazioni.

La parete diviene ruvida quando vi esiste una endoarterite, o quando tu-

---

1) θρόμβος da τρέφειν = far coagulare.

mori, sorti in vicinanza d'un vaso, abbiano corroso le varie tuniche, o quando il vaso sanguigno venga compresso o strozzato dall'esterno, per opera di cicatrici, di essudati o d'altra causa meccanica; ma spesso sono altre più gravi alterazioni degenerative o necrotiche degli endoteli vasali, che, associate a disturbi circolatori, determinano la formazione di trombi.

Anche una lesione di continuità di un vaso (per azione traumatica), al-

Fig. 122. — *Piastrine del sangue* ben conservate nell'interno dei vasi (cane): *a*, vedute di faccia: *b*, di fianco. Ingr. circa 1000 d. (sec. E. e S.).

Fig. 123. — *Sangue fresco dell'uomo*: *a*, eritrociti; *b*, piastrine con contorni non più regolari. Ingr. circa 1000 d. (sec. E. e S.).

Fig. 124. — *Piastrine del sangue (uomo)* in 1 % di acido osmico. Un'ora di osservazione: *a*, piastrine di fianco; *b*, di faccia. Ingr. circa 900 d. (sec. E. e S.)

Fig. 125. — *Corrente del sangue normale* (omento del cane): *a*, corrente assiale; *b*, zona periferica del plasma con leucociti (sec. E e S.).

lorchè sia congiunta a disturbi circolatori, determina lo sviluppo di un trombo.

Un corpo estraneo, per lo più solido, che circoli con il sangue, è anche esso causa di coagulazione, poichè il sangue, venuto a contatto con la superficie di esso, non può necessariamente conservare inalterate le sue proprietà.

Quando vi sono nei vasi dilatazioni aneurismatiche o varicose, si hanno pure dei trombi, alla formazione dei quali contribuiscono, più che altrove, i due fattori, del rallentamento della corrente sanguigna e della alterazione nella struttura dell'intima vasale (v. Recklinghausen).

Quando, come nel marasmo senile (arteriosclerosi), o in seguito a malattie croniche, o per lo meno di lunga durata, si affievolisce l'energia del

cuore, e la circolazione periferica si fa lenta assai, si formano nei vasi sanguigni appartenenti a distretti periferici del corpo, dei trombi, che si chiamano *marantici* [1]) (Recklinghausen, Davy, Gulliver).

Certe sostanze liquide, che posseggono una azione coagulante, sebbene non determinino lesioni vasali, pure provocano i trombi: così le iniezioni intravascolari di sangue fresco o defibrinato, di emoglobina e di sali

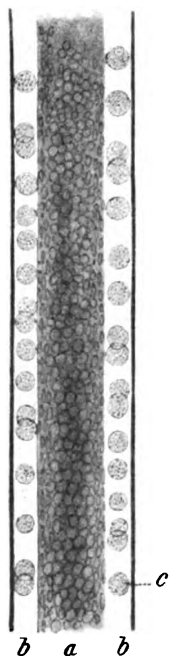



Fig. 126. — *Corrente del sangue rallentata* (omento del *cane*), posizione marginale dei leucociti: *a*, corrente assiale, sono visibili i singoli elementi: *b*, zona plasmatica periferica: *c*, leucociti.

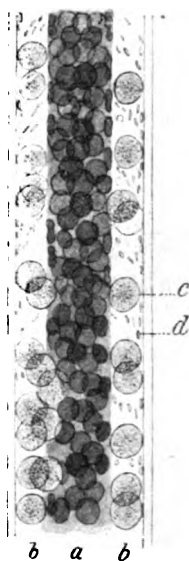



Fig. 127. — *Vaso dell'omento (cane)*, rallentamento durevole della corrente sanguigna: posizione parietale delle piastrine: *a*, corrente assiale dei corpuscoli rossi: *b*, zona plasmatica *c*. leucociti: *d*. piastrine.

biliari (Köhler, Naunyn), di estratti di differenti organi, di nucleoproteidi isolati da vari tessuti (Woolridge, Halliburton), o dai bacteri (Lustig e Galeotti).

Si osservano talvolta questi trombi durante il decorso di malattie infettive acute (tifo) o dopo la gravidanza (flegmasia dolente). Altre volte si hanno coagulazioni intravascolari per riassorbimento di essudati, i quali contengono probabilmente il *fibrinfermento*.

I trombi possono prodursi, in ciascuno dei vari distretti, in cui si divide il letto circolatorio. Infatti essi si possono trovare nel cuore, *trombi car*

---

[1]) μαραίνειν = indebolire.

diaci, nelle vene, *venosi*, nelle arterie, *arteriosi*, e infine abbiamo anche i *trombi capillari*.

Questi ultimi sono i più rari, e si sviluppano nei tessuti necrotici.

Tanto nel cuore che nei vasi sanguigni vi sono delle *sedi*, in cui, a preferenza, si formano i trombi.

I trombi presentano vario aspetto a seconda della loro composizione microscopica. Così vediamo nei *trombi rossi* in prevalenza gli eritrociti e un

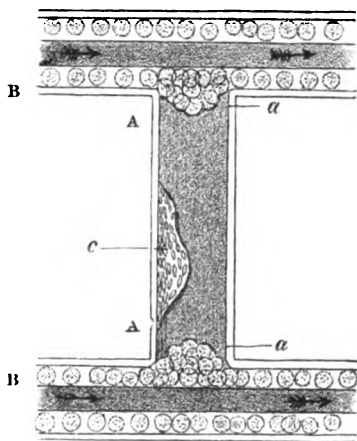



Fig. 128. — A, *vaso in stasi*; B, vaso con buona circolazione; *c*, trombo di piastrine parietale; *a*, accumulo di leucociti (sec. E. e S.).

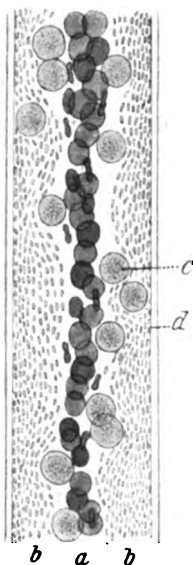



Fig. 129. — *Vaso dell'omento (cane)* trattato con 1 % acido osmico. Rallentamento della corrente, accumulo delle piastrine: *a*, corrente sanguigna ristretta; *b*, piastrine; *d*, piastrine aderenti alla parete; *c*, leucociti (sec. E. e S.).

reticolo di fibrina, nelle cui maglie stanno pochi leucociti, e qualche piastrina del sangue.

Nei *trombi bianchi e misti* sono ben scarsi gli eritrociti, mentre alla costituzione dei primi concorrono principalmente le piastrine e i leucociti, i quali ultimi si decompongono in una massa granulare: la fibrina assume un aspetto fibrillare; i gruppi di piastrine sono il centro da cui partono filamenti di fibrina a guisa di raggi. Nei trombi *misti* sono uniformemente rappresentati i vari elementi del sangue, che talvolta vi si trovano stratificati.

Per quanto possa essere, a prima vista, diverso l'aspetto dei trombi, e varie le circostanze che li provocano, gli elementi che li compongono vengono sempre dal sangue.

Trombi autoctoni o *primari* chiamansi quelli, che sorgono nel punto dove vi è la causa locale, mentre i *trombi secondari* si formano in seguito a

quelli. Là dove vi è un trombo, se ne può formare un altro, agendo il primo come un corpo estraneo. Il *trombo è parietale* quando sta sopra una parte della parete del vaso, e allora esso ostruisce il lume vasale solo parzialmente; l'occlusione diviene completa quando, crescendo per sovrapposizione, il trombo viene ad occupare il lume vasale nell'intero suo diametro.

Il *meccanismo di formazione dei trombi* in genere trovò nel volger degli ultimi anni, da parte dei patologi, diverse e talvolta opposte interpretazioni.

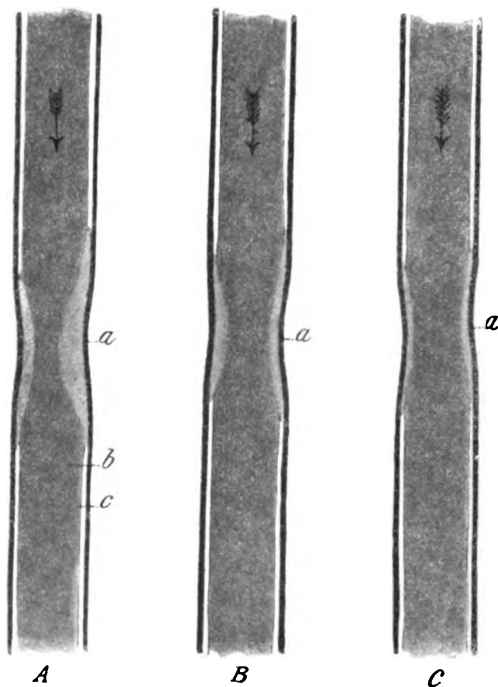



Fig. 130. — *Tre stadi successivi di formazione del trombo*; piccola arteria dell'omento, toccata con uno spillo in *a*: la parete è infossata. A, subito dopo il trauma; *a*, trombo di piastrine; *b*, corrente sanguigna; *c*, zona plasmatica. — B, dopo 1/2 ora: *a*, trombo di piastrine rimpiccolito. — C, dopo 2 ore, in *a*, parete leggermente infossata, nel resto del trombo piastrine (sec. E. e S.).

Si è ammesso, sulla scorta di ricerche sperimentali, che il semplice rallentamento, o persino il ristagno nella circolazione del sangue, non è un fattore sufficiente per determinare la coagulazione del sangue; e che ciò avviene soltanto allorchè soffrendone la nutrizione della parete vasale, questa si altera.

Alla parete vasale normale si attribuiva, seguendo la dottrina di A. Schmidt, la proprietà di distruggere il *fermento fibrinogeno*, prodotto continuamente dalla parziale distruzione dei leucociti. Questa proprietà veniva a mancare alla parete alterata, quindi anche a quella insufficientemente nutrita per il rallentamento o ristagno del sangue: da ciò al sangue la possibilità di coagulare nell'interno dei vasi.

Benchè questa ipotesi fosse diversa da quella del Virchow, tuttavia anche

essa scorgeva, infine, nella trombosi un processo di coagulazione del sangue, se anche questa coagulazione avesse dovuto trovare la sua cagione più che nel rallentamento del sangue e nella stasi, nella conseguente alterazione della parete vasale.

Prima che le ricerche ematologiche e specialmente quelle sul terzo elemento morfologico del sangue — le *piastrine* di Bizzozero (fig. 122, 123, 124) — fossero attento argomento di studio, e progredissero, anche a vantaggio della dottrina della trombosi, vi fu un tempo — 30 anni or sono — in cui si prestò attenzione e valore alla dottrina dello Zahn — benchè una analoga avesse di già in antecedenza (1869) fondato il Mantegazza — il quale, pur concedendo, nella formazione del trombo, una importanza alle alterazioni della parete vasale, ne attribuiva una maggiore specifica ai leucociti. Zahn, che, forse per il

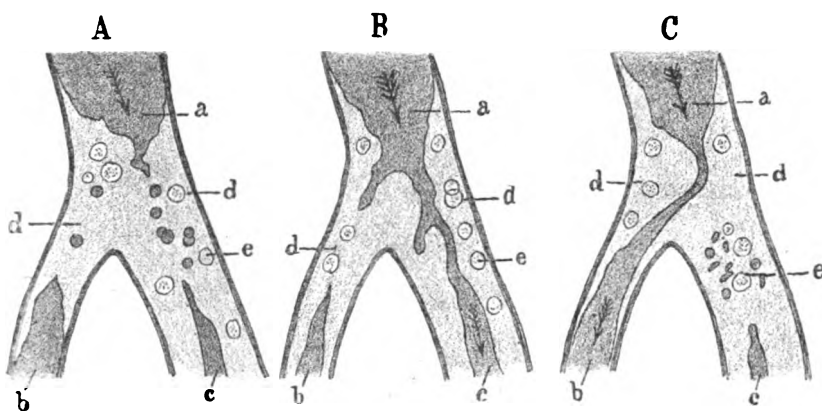



Fig. 131. — A, B, C, rappresentano tre stadi del *trombo a piastrine*, di un vaso (dell'omento) trattato con l'acido osmico (1 %). A, B, C, ciascuno tre minuti di differenza: si nota in A*a* un trombo rosso ialino: *d*, masse di piastrine e leucociti; A*b*, B*b*, C*c*, colonna di sangue stagnante; B*c* e C*b*, sangue circolante. Ingr. circa 700 d. (secondo E. e S.).

primo, stabilì una differenza d'origine tra i trombi rossi e bianchi, ebbe molto probabilmente innanzi a sè piuttosto che leucociti piastrine del sangue.

Le nuove indagini sul processo trombotico, in rapporto alle piastrine del sangue, parvero diminuire l'importanza che si attribuiva alla coagulazione del sangue nella formazione del trombo.

Queste *nuove ricerche sull'origine e meccanismo di formazione del trombo* presero le mosse dai noti studi di Bizzozero, seguìti poi da altri, da cui resultò che le piastrine hanno una funzione nella coagulazione del sangue; esse rappresenterebbero l'elemento principale contenente il fibrinfermento. È necessario però rammentare che a questa dottrina si opposero Eberth e Schimmelbusch, i quali non credono che le piastrine cagionino la coagulazione dal sangue, e opinano che la separazione dei filamenti della fibrina del sangue sia un processo di cristallizzazione, indipendente dagli elementi figurati del sangue. La fibrina si costituisce direttamente in filamenti, senza percorrere stadi anteriori.

Eberth e Schimmelbusch, osservando direttamente, con metodi speciali, al

microscopio le vene capillari e le arterie, a parete normale, di membrane (omento mesenterio) trasparenti (cane, coniglio, cavia), si sarebbero convinti che il solo rallentamento della corrente sanguigna, quando anche arrivi in questi vasi, a parete inalterata, a determinare la posizione marginale dei leucociti e delle piastrine del sangue, non può cagionare la formazione del trombo (fig. 124, 125 e 126). Questo sorge allorchè la parete del vaso abbia subìto delle lesioni, dagli osservatori stessi provocate con un atto meccanico o mediante sostanze chimiche caustiche o irritanti.

Allora soltanto, là dove la circolazione del sangue si è fatta lenta, intorno alla parete vasale lesa nella sua

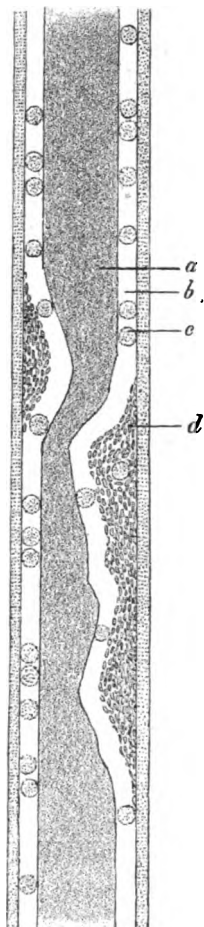



Fig. 132. — *a*, stroma assiale circolante con grande velocità; *b*, zona plasmatica marginale con leucociti; *d*, *trombo* di piastrine parietali.
Ingr. circa 700 d. (sec. E. e S.).

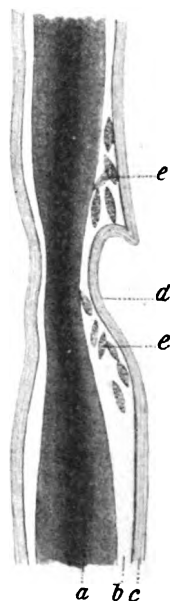



Fig. 133. — *Vaso del mesenterio* di rana: in *d*, compressione con lo spillo: *a*, stroma assiale; *b*, zona plasmatica marginale; *c*, parete vasale; *e*, corpuscoli bianchi fusiformi.
Ingr. circa 700 d. (secondo E. e S.).

struttura, le piastrine si attaccano e formano un trombo, il quale è composto in gran parte di piastrine granulari od omogenee; e fra le quali stanno pochi leucociti ed eritrociti (da fig. 127 a 133).

Le piastrine del sangue, le quali in condizioni normali non sono vischiose, lo divengono, perdendo la loro forma naturale, appena sono in contatto con un corpo estraneo, prominente, determinante un rallentamento locale nella circolazione, come appunto verrebbe ad essere un parete vasale alterata. Da

queste piastrine vischiose prendono il loro punto di partenza questi trombi, i quali non sarebbero quindi dei coaguli di sangue, ma elementi *conglutinati*, incapaci di separare la fibrina. Soltanto qualche volta alla conglutinazione delle piastrine seguiva, nei sopra detti sperimenti, la coagulazione del sangue.

Qualora si introducano nei vasi sanguigni di animali a sangue caldo dei corpi estranei, allora si osserva, intorno a questi, la conglutinazione delle

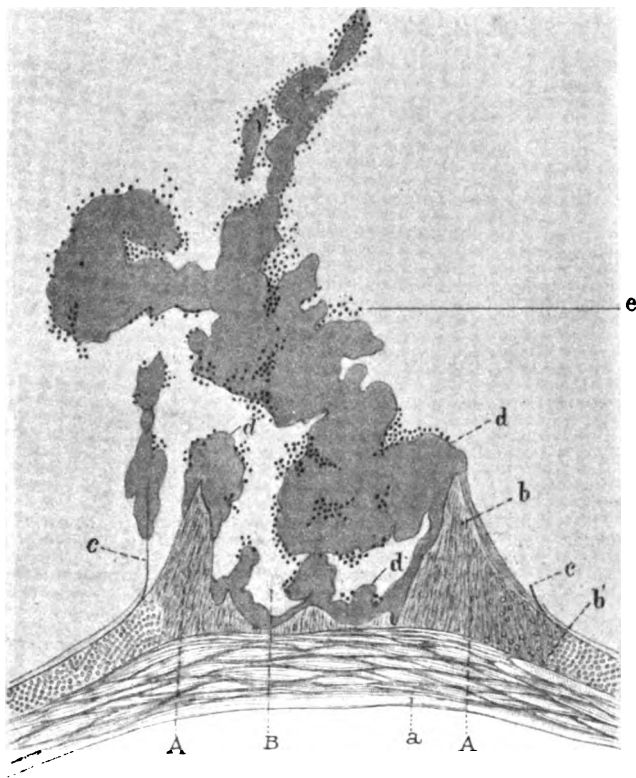



Fig. 134. — *Arteria femorale A (cane)* legata in B con un filo, poi dopo sciolto il nodo, si rimette per $^3/_4$ d'ora la circolazione sanguigna: *a*, avventizia: *b b'*, media: A A, la muscolare della media alterata: *c c*, intima staccata a lamelle: *d*, trombo di piastrine: *e*, leucociti. Ingr. 700 d. (secondo E. e S.).

piastrine, alla quale si collega una abbondante formazione di fibrina, nelle cui maglie stanno gli elementi del sangue (per es. vedi fig. 129).

Questi trombi da conglutinazione sono dei trombi, nella formazione dei quali il fattore essenziale sarebbero le piastrine: gli altri elementi figurati del sangue sarebbero semplici inclusioni incidentali.

Seguendo l'Eberth e Schimmelbusch tutti i trombi, anche quelli, che contengono in prevalenza l'uno o l'altro degli altri due elementi morfologici del sangue, debbono la loro origine alla conglutinazione delle piastrine. Accanto alle piastrine conglutinate può concorrere alla formazione del

trombo la fibrina, la quale, per un processo di cristallizzazione, si forma e si separa dalle sostanze liquide del sangue (coagulazione). La fibrina è quindi, accanto alle piastrine, uno dei componenti più importanti del trombo.

È dubbio che esistano dei trombi di sola fibrina, come vi sono quelli composti da sole piastrine, poichè le piastrine del sangue, a contatto con la fibrina, subirebbero subito la metamorfosi vischiosa, e verrebbero, a lor volta, a formare il trombo. I trombi jalini degli autori non sono altro, secondo

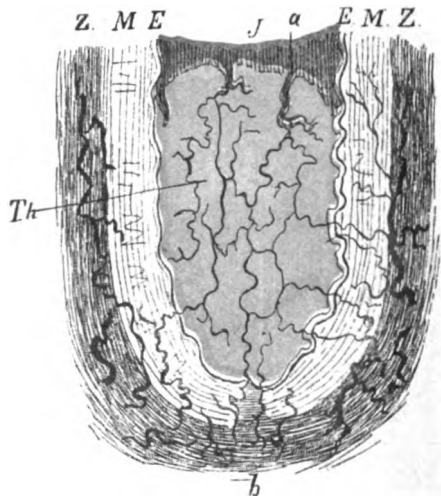



Fig. 135. — Un ramo della vena brachiale da un moncone di amputazione, obliterato da un *trombo vascolarizzato*, 26 giorni dopo l'operazione. Sezione longitudinale: inserzione. La sostanza J (colla) iniettata si trova nel vaso al disopra del trombo (Ingr. 40 d.).
Z, avventizia con i *vasa vasorum*; M, muscolare; E, endotelio dell'intima: *Th*, trombo, con un tronco più grosso *a*, in *b* la connessione del reticolo vascolare che l'attraversa (sec. Weber).

Eberth e Schimmelbusch, che trombi di fibrina e di piastrine d'aspetto omogeneo.

Lukianow, fondandosi sul vario e tanto diverso aspetto istologico, che presenta il sangue nel processo della coagulazione e sulla nota dottrina della coagulazione di A. Schimdt, secondo la quale la coagulazione non è immediatamente legata ad un determinato elemento morfologico, che soffre per certe alterazioni fisiche-chimiche, come opinano gli istologi, considera la conglutinazione come una forma speciale della coagulazione, nella quale il processo di coagulazione non si svolge in una vera soluzione, ma bensì in un substrato di tessuto vischioso-liquido.

Per comprendere questa ipotesi va ricordato che, seguendo la dottrina di A. Schmidt, la coagulazione è cagionata dall'effetto reciproco di alcuni corpi, i quali devono prima di tutto sciogliersi.

I leucociti si sciolgono, così che col fibrinfermento e la sostanza fibrinoplastica divengono liberi; questi ultimi entrano in reazione con la sostanza fibrinogena, che si trova già normalmente nel plasma sanguigno.

La sorte di un trombo è duplice:

il trombo si può *organizzare* o *rammollire*.

L'*organizzazione* si ha quando il trombo viene invaso, e poi sostituito da tessuto connettivo vascolarizzato. Questo avvenimento si svolge in pochi giorni nel seguente modo: dalla parete del vaso trombizzato partono delle cellule fusiformi o cellule rotonde multipolari con prolungamenti reticolati, che, crescendo, s'introducono nel coagulo, e si trasformano poi in canalicoli capillari, che ricevono il loro sangue principalmente dai *vasa vasorum* della parete vasale o dal lume del vaso leso, se non è completamente occluso. Mentre si forma il nuovo connettivo, che viene colorato con il pig-

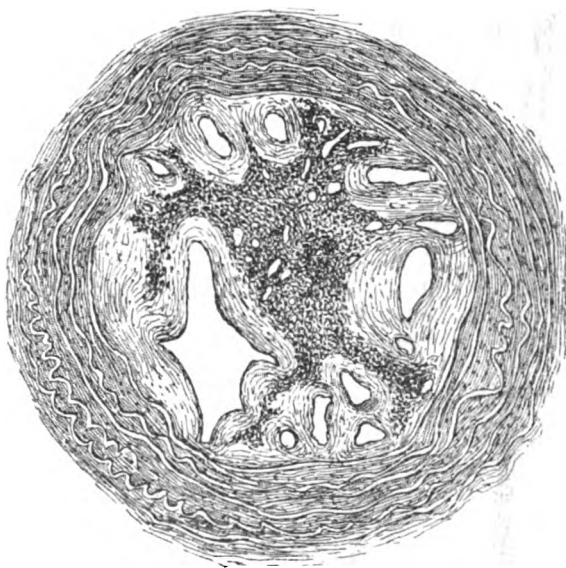



Fig. 136. — Canalizzazione di un *trombo della vena femorale*. Sezione trasversale. Il tessuto connettivo di neoformazione è nel lume vasale compatto, contiene del pigmento ematogeno ed è attraversato da canali con decorso parallelo al lume venoso primitivo (sec. Perls). Ingr. 20 d.

mento sanguigno del trombo, questo ultimo si decompone in un ammasso di detrito, che facilmente viene riassorbito (vedi le fig. 134 e 135).

Il connettivo giovane diviene col tempo più povero di vasi capillari, e al posto del trombo vi rimane un cordone di tessuto connettivo molto consistente, attraversato però da vasi sanguigni (*canalizzazione del trombo*).

Il *rammollimento* è frequente specialmente nei trombi della parete del cuore; e la massa giallognola, melmosa, detritica, granulare, in cui si decompongono la fibrina e gli elementi cellulari viene riassorbita direttamente (Samuel) (*rammollimento puriforme* di Virchow). Spesso, ma non sempre, i microbi piogeni determinano una suppurazione del trombo, alla quale consegue una infiammazione progressiva purulenta della parete vasale. Nelle vene (nel plesso venoso dei ligamenti lati) i trombi si trasformano sovente, senza previa organizzazione, in concrementi piccoli calcari, detti *fleboliti*.

Nei trattati di anatomia patologica si trovano maggiori particolari su questo argomento.

Le *conseguenze di una trombosi arteriosa o venosa* sono gravi. La circolazione ne viene impedita, e si ha l'anemia arteriosa, o la stasi. A questi disturbi segue, non di rado, la cancrena.

Un trombo arterioso dell'aorta, se cresce lentamente, non dà gravi disturbi, poichè si sviluppa contemporaneamente e successivamente una circolazione collaterale. Se invece il trombo si rammollisce, si staccano delle particelle che entrano con la corrente sanguigna nel circolo; il medesimo fatto si presenta anche senza il rammollimento del trombo (*vedi embolia*).

Appunti bibliografici.

Nel trattato di patologia più volte ricordato del v. RECKLINGHAUSEN si trova citata e raccolta la letteratura fino al 1883.

Nella pubblicazione di EBERTH e SCHIMMELBUSCH, *Die Thrombose* (con 52 figure), Stuttgart, 1888, si trova quasi tutta la letteratura sulla trombosi fino al 1888, compresa quella che riguarda le ricerche di BIZZOZERO e dei suoi collaboratori sulle piastrine del sangue, in rapporto alla formazione del trombo. Sarà utile a coloro che s'interessano della trombosi e della coagulazione di consultare: A. SCHMIDT, *Zur Blutlehre*, Leipzig, 1892, e il *Trattato di chimica fisio-patologica* del BOTTAZZI, Milano, 1899.

WLASSOW, *Ziegler's Beiträge zur path. Anat. u. Physiol.*, Vol. XV (processi istologici nella coagulazione e trombosi con riguardo alle piastrine).

SAHLI, *Atti dell'ultimo Congresso internazionale*, Roma (sulla formazione del trombo).

BUTTERSACK, *Ueber Capillärtromben*, Zeitschr. f. klin. Med., 1897.

PETRONE, *Trombo bianco*, Gazzetta degli ospedali, 1899. — *Sulla formazione artificiale del trombo bianco*, Catania, 1899.

Vedi per altri dati bibliografici il capitolo sulle *piastrine* e quello in cui si tratta della *coagulazione* del sangue.

Per maggiori particolari sull'*organizzazione* del trombo vedi i recenti trattati di Anatomia patologica (ZIEGLER).

BAUMGARTEN, *Die sog. Organisation des Thrombus*, Leipzig, 1877.

APPOLONIO, *Ziegler's Beiträge*, 1888.

BENECKE, *Ibidem*, Vol. VII (sulla causa dell'organizzazione).

ZAHN, *Festschrift f. Virchow*, Berlino, 1891.

KLEBS, *Ibidem*.

ASCHOFF, *Virchow's Archiv*, Vol. 130 (contiene tutta la letteratura sull'argomento).

CAPITOLO VII.

L'embolia e le sue conseguenze (infarti).

Per *embolia* [1] o *trombosi embolica* s'intende l'ostruzione di un vaso sanguigno con uno zaffo (*embolo*) importatovi.

Questi zaffi o tappi hanno origine da processi morbosi, che si svolgono

[1] ἐμβάλλειν = gettar dentro.

nel sistema vascolare sanguigno (*trombi autoctoni*), o provengono dall'esterno, e vengono spinti nel circolo dalla forza propulsiva del cuore.

Qualunque elemento, che abbia il volume superiore a quello degli elementi formati del sangue, e circoli col sangue, può arrivare in un vaso di cui il lume sia inferiore alle sue dimensioni, e costituire un *embolo*.

Gli studi fondamentali sugli embolismi, come pure la terminologia in proposito, si devono al Virchow; non meno importanti sono le successive classiche ricerche di Cohnheim sugli effetti meccanici degli emboli. Per opera di questi due patologi si conobbe che, bene spesso, i vasi vengono occlusi da particelle, che non sono altro che trombi o particelle staccatesi da un *trombo autoctono*, e così si formano le *trombosi secondarie* od *emboliche* (Virchow).

Cohnheim dimostrò che una serie di sostanze (pallottoline di cera, pigmenti, sostanze oleose, grasse in genere, l'aria ed altre sostanze eterogenee), alcune delle quali iniettate, in forma di emulsioni, nel cuore o nell'aorta degli animali, trasportate dalla corrente sanguigna funzionano da emboli.

Vediamo ora più minutamente *di quale materiale sono di solito composti gli emboli e in quali circostanze si presentano.*

Nelle malattie del cuore o dei vasi, che sono accompagnate da infiammazione dell'intima, da processi degenerativi delle valvole, si osservano spesso fatti di embolia; parimenti quando nella parete del vaso sanguigno penetrano dei tumori (sarcomi, carcinomi, ecc.) da cui possono staccarsi frammenti sotto l'azione della corrente sanguigna.

Anche particelle di organi parenchimatosi, quale è il fegato, possono penetrare, in seguito a lesioni di continuità dell'organo, nel circolo sanguigno e fungere da emboli.

I pigmenti del sangue, che derivano dalla decomposizione dei globuli rossi, possono, conglobatisi in masse di considerevoli dimensioni, chiudere il lume dei vasi capillari; e così pure cocchi piogeni vegetanti nel sangue, come accade nelle piemie. Anche certi parassiti animali producono talvolta degli emboli (*Distoma h.*, *Trichina spiralis*). Infine vi sono emboli costituiti da pigmenti biliari, d'acido urico, ecc.

Nell'aprire o ferire una vena vi può penetrare dell'aria che, gorgogliando nel sangue, si frammenta in bollicine, le quali costituiscono altrettanti *emboli gasosi*; nelle fratture complicate delle ossa con fuoriuscita del rispettivo midollo, si hanno *emboli* formati da goccioline di *grasso*, penetrate nei vasi sanguigni laceratisi durante la frattura.

Vi sono dei *territori del sistema circolatorio, in cui a preferenza si incuneano gli emboli.*

Gli emboli, che hanno origine nelle vene del grande circolo o nel ventricolo destro del cuore, vanno ad occludere le arterie polmonari nelle loro

più sottili diramazioni, mentre quelli che si formano nelle vene polmonari, o nel cuore sinistro o nell'aorta o in altri importanti vasi, tappano i vasi arteriosi di calibro minore del grande circolo, raggiungono le arterie della milza, dei reni, o arrivano nell'arteria iliaca, nelle silviane; di rado nelle carotidi o nelle subclavie. Gli emboli delle radici della vena porta vengono trattenuti nelle sue diramazioni intraepatiche.

Emboli retrogradi si chiamano quelli, che per ragioni speciali procedono in un vaso in una direzione contraria a quella della corrente sanguigna; essi vennero illustrati da v. Recklinghausen, il quale dimostrò che un embolo può passare dall'atrio destro o dalla vena cava superiore nelle vene epatiche.

Questo avvenimento non può accadere solo per la forza di gravità (perchè gli emboli retrogradi si possono avere sperimentalmente con sostanze molto leggiere), ma per altre cause, fra cui quella dipendente da un forte aumento della pressione intratoracica, come avviene nella tosse violenta.

Alcune volte è assai difficile stabilire come sorgano alcune embolie, ed allora queste si dicono *embolie paradosse* (Zahn), così ad esempio l'embolia dell'arteria polmonale, non rara nelle malattie del cuore sinistro, e gli emboli che si trovano nelle diramazioni dell'aorta e provengono dalle vene del grande circolo o dal cuore destro.

Non è nemmeno sicuramente accertato in qual modo certi emboli passino dal grande al piccolo circolo. Se è aperto il foro ovale, ciò si può spiegare facilmente, perchè allora il sangue può passare direttamente dal cuore destro in quello sinistro, senza toccare i capillari del polmone, altrimenti è da credere che nei polmoni vi siano effettivamente dei punti diretti di comunicazione fra le arterie e le vene.

Quali sono le conseguenze dell'embolia? Esse sono molto diverse, a seconda della natura dell'embolo, dell'importanza del calibro e del numero dei vasi occlusi, e infine a seconda della sorte successiva dell'embolo stesso.

La *embolia grassosa* è causata alcune volte, come si è detto, dalla frattura delle ossa accompagnata da distruzione del midollo, o da trombi che degenerano in grasso, o da masse purulente ricche di grasso, che si versano entro qualche vaso sanguigno. Nel caso delle fratture, il grasso penetra nei vasi capillari dei polmoni, in quelli del cervello e dei reni producendovi embolie, ma non infiammazioni. Il grasso, che si raccoglie nei piccoli vasi e forma gli emboli, può determinare dei gravi fenomeni respiratori per occlusione dei vasi dei polmoni, altra volta il grasso, raccolto nei capillari, sparisce a poco a poco, poichè viene eliminato con l'orina (Halm).

L'*embolia gasosa* avviene o per l'apertura di vasi prossimi al cuore e la penetrazione d'aria nel circolo, oppure per bolle di gas, che si sviluppano nel circolo stesso; si hanno effetti diversi a seconda della quantità e

della velocità dell'aria penetrata. Se l'aria non viene assorbita dal sangue si ha la morte quasi istantanea. Le vene che permettono l'accesso all'aria sono le giugulari e le ombelicali.

Gli *sperimenti sugli animali* diedero in proposito risultati molto contraddittori; è certo che, insufflando dell'aria nella vena giugulare di un animale, ne consegue rapida la morte, mentre che, facendo penetrare nella vena giugulare del cavallo piccole e successive quantità di aria, se ne possono iniettare molti litri. Se per rapida penetrazione dell'aria avviene istantanea la morte, si trova sempre sangue spumeggiante nell'orecchietta destra e nell'arteria polmonare; se la morte avviene dopo qualche ora, l'aria si è già diffusa nelle ramificazioni delle arterie polmonari. Pare che causa della morte sia la paralisi del cuore per azione meccanica.

Le *embolie da parassiti* vennero provocate ripetute volte negli animali. Un'invasione d'ifomiceti nei vasi polmonari determina la dispnea ed è causa di rapida morte dell'animale. Talvolta i microrganismi passano dai vasi polmonari in quelli del rene, e quivi danno luogo a localizzazioni speciali, come vedremo trattando delle piemie.

Una delle principali *conseguenze meccaniche dell'embolia è la formazione dell'infarto* [1]).

La dottrina dell'infarto è stata formulata e ampiamente illustrata da Virchow, da Cohnheim, da Litten, da Cohn, da v. Reckligbausen ed altri, e salvo in alcune parti, che vennero meglio chiarite da successive ricerche, noi ancor oggi l'accettiamo quale essa venne formulata dopo le prime indagini sperimentali.

Cohnheim studiò le conseguenze ed il meccanismo degli effetti dell'embolo, iniettando nell'aorta di rane curarizzate delle pallottoline di cera, e osservando poi l'esito al microscopio in un tessuto vascolarizzato e trasparente, quale è la lingua della rana. Quale prima conseguenza di questo fatto si ha un aumento nella velocità della circolazione nelle arterie e nei relativi capillari e nelle vene, che si ramificano al di sopra del punto embolizzato, e poi un ristagno di una parte del sangue immediatamente al di qua e al di là dell'embolo.

Questi fenomeni seguono regolarmente l'*incuneamento dell'embolo*, mentre i fenomeni successivi sono diversi, a seconda che l'arteria embolizzata forma alla periferia dell'embolo anastomosi con un'altra arteria, oppure se essa è una cosidetta *arteria terminale* nel senso di Cohnheim.

Nel primo caso (vedi schema della formazione dell'infarto fig. 137), mediante l'anastomosi si ristabilisce prestamente la circolazione nel territorio

[1]) *Infarcire* = riempire, impinzare.

capillare (*b*) dell'arteria embolizzata (*a*), salvo in un piccolo tratto del ramo principale dell'arteria, precisamente in quello che giace fra l'embolo e il punto di biforcazione dell'arteria, che rimane trombizzata ed esclusa dalla circolazione.

Nel secondo caso, in cui è occlusa l'arteria terminale (*c*), la stasi colpisce tutto il territorio in cui essa si estende, fino al punto (*d*), che corrisponde a quello in cui la vena effluente di questo territorio leso si unisce ad altra

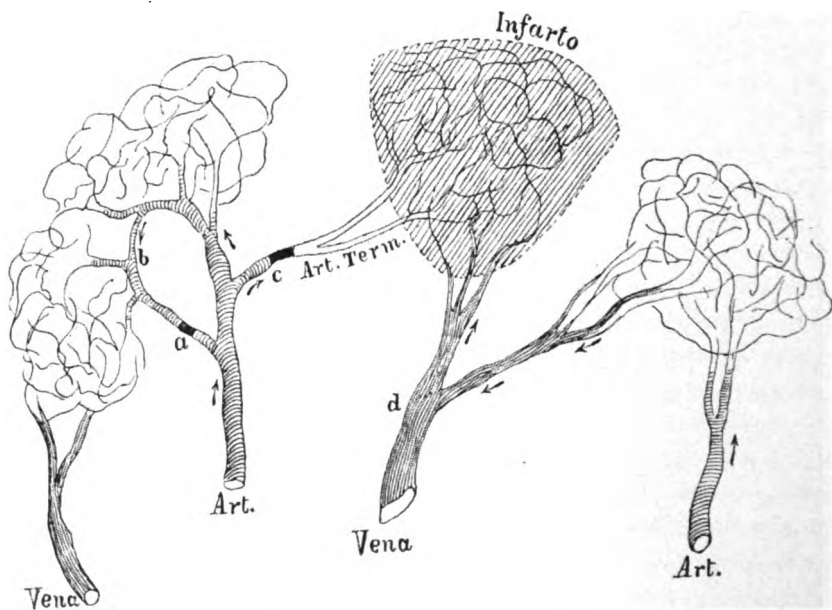



Fig. 137. — Schema della *formazione dell'infarto* (secondo Perls).

vena proveniente da un altro territorio, con circolazione arteriosa indipendente.

Subito dopo si forma (in *d*) una *corrente sanguigna di riflusso*, che si estende ai capillari e fino all'arteria embolizzata, e si osserva un movimento *di va e vieni* del sangue; dopo 1 o 2 giorni tutto questo territorio vasale è ripieno di sangue, che venendo dalle vene non trova in alcun punto una via di scarico. Questo territorio in stasi ha la *forma di un cuneo* (fig. 138), di colore rosso-bruno; ne segue poi, per diapedesi, un'emigrazione da tutti i vasi di numerosi corpuscoli rossi, che invadono uniformemente il tessuto: si forma così l'*infarto emorragico*.

Cohnheim attribuisce questa diapedesi dei corpuscoli rossi ad una diminuita resistenza delle pareti vasali.

Nel *decorso ulteriore* il tessuto infiltrato cade in *necrosi*. Non è necessario però che all'embolia di un'arteria terminale seguano ambedue i pro-

cessi più sopra ricordati; soltanto la *necrosi* è la conseguenza costante della occlusione di un'arteria terminale, mentre il fenomeno di riflusso della corrente sanguigna nella vena e i fenomeni più sopra ricordati, che ne derivano, si hanno solo allorchè la vena, che appartiene all'arteria terminale embolizzata, è priva di valvole, e se la pressione sanguigna nella prossima vena (*d*), dalla quale viene la corrente sanguigna, non è troppo bassa.

Anche nella lingua della rana si ha talvolta solo la necrosi, senza previa complicazione emorragica, e allora si ha l'*infarto bianco*: il tessuto si pre-

Fig. 138. — *Infarto embolico del rene.* L'embolo è visibile nell'arteria: l'infarto è ben delineato, perchè è scomparso il tessuto normale del rene (secondo Perls).

senta pallido, giallognolo, opaco, si distacca l'epitelio e nella lingua delle rane le fibre muscolari si decompongono.

Intorno a questi focolai necrotici si sviluppa un'infiammazione reattiva, stimolata dai prodotti stessi della necrosi.

Da questa esposizione quindi risulta che per infarto s'intende la semplice necrosi del tessuto embolizzato — *infarto bianco* — oppure la necrosi preceduta da un'emorragia per diapedesi — *infarto rosso*.

Il Cohnheim attribuisce dunque una singolare importanza al movimento di riflusso delle vene per la formazione dell'infarto emorragico, ma questa dottrina venne combattuta con argomenti teorici e sperimentali da Cohn, da Litten e da altri, i quali sostengono che i focolai embolici dispongono, oltre che delle anastomosi venose, anche di altre sorgenti di sangue, anastomosi capillari (*reni*). I vasi capillari del focolaio necrotico sarebbero collegati a quelli del territorio limitrofo non embolizzato, e questo afflusso di sangue collaterale diminuirebbe nell'infarto l'importanza della corrente venosa retrograda nelle formazioni del focolaio emorragico.

v. Recklinghausen oltre all'afflusso collaterale, dà importanza anche alla fine struttura della parete vasale (milza, polmone), e fa dipendere *le emorragie nell'infarto quasi esclusivamente dalla circolazione collaterale.*

Fra l'opinione di coloro che annettono ogni importanza al riflusso e quelli che l'annettono alla circolazione collaterale, sta Pascutin colla sua, che vede l'origine dell'infarto emorragico solo nelle alterazioni della parete vasale,

la quale nel focolaio embolico ha poca resistenza anche a debole pressione sanguigna, permettendo facilmente l'emigrazione degli elementi del sangue.

Anche l'apparecchio vasomotorio esercita una influenza (Bochefontaine), come risulta da una serie di sperimenti eseguiti sugli animali, nei quali, con la legatura dell'arteria lienale, si produssero contemporaneamente lesioni dei nervi della milza.

Anche le proprietà vitali delle pareti vasali hanno un'importanza (H. Weber, Regneck) per la formazione dell'infarto.

Queste osservazioni sperimentali si possono mettere a confronto e si dimostrano concordi, in qualche punto, con il quadro, che si riscontra nell'uomo causa i processi embolici blandi (*emboli blandi*), in cui vi fu soltanto un effetto meccanico sulla circolazione. Nell'uomo si ha nei vasi embolici, che non sono arterie terminali, un disturbo locale di circolazione, senza profonda alterazione degli altri tessuti; invece nella obliterazione di un'arteria terminale si verificano alterazioni del tessuto da essa nutrito, che assumono l'aspetto di cuneo, la cui base corrisponde alla superficie dell'organo e il cui vertice corrisponde al tronco vasale o alla vena effluente (nell'infarto emorragico da riflusso venoso).

Il riflusso venoso non ha quindi certamente, nel meccanismo di formazione dell'infarto emorragico dell'uomo, quella singolare importanza che il Cohnheim attribuì a quello degli animali inferiori.

L'infarto emorragico, che si verifica nel cadavere, sorge quindi di regola durante la vita per l'afflusso di sangue nel territorio arterioso embolico sotto una valida pressione arteriosa, e qualche volta, là dove la pressione venosa è forte assai, oltre la norma (per esempio nei polmoni quando vi sono dei vizi cardiaci compensati), esso avviene per riflusso venoso.

Quando un vaso arterioso affluente è veramente *terminale*, si deve avere un *infarto bianco*, poichè il rispettivo territorio occluso dell'organo non riceve sangue dal riflusso venoso; un infarto bianco si può però convertire in emorragico, allorchè, per via indiretta, arrivi sangue arterioso al distretto di tessuto necrotico.

Un esempio delle due forme d'infarto, *emorragico e bianco*, l'abbiamo nella *milza* e nel *rene*.

La polpa della milza (embolizzata), fortemente vascolarizzata, riceve sangue da territori vicini e dal riflusso venoso, causa la forte pressione nella vena porta, mentre nel rene non vi è riflusso venoso e sono scarse le anastomosi capillari con i territori limitrofi. L'infarto di varia dimensione della milza embolica è da principio cuneiforme di colore rosso-scuro; il tessuto è molle, poi diviene più consistente e più scuro; segue la trasformazione dell'infarto per necrosi da coagulazione; intorno si forma una linea di demarcazione infiammatoria, che porta alla neoformazione di tessuto connettivo.

Nel rene per contro si hanno focolai embolici cuneiformi giallo-grigi, di aspetto fisico speciale, circondati e distinti da un cerchio di iniezione. La necrosi da coagulazione, che dà il colore giallo al tessuto, prevale in ogni periodo di questo infarto.

Sono frequenti gli infarti in altri territori dove si trovano *arterie terminali con poche anastomosi*: nel corpo striato, nei talami ottici, nei polmoni, nel cuore, nell'arteria coronaria sinistra, nei testicoli, nei distretti dell'arteria mesenterica superiore e in quelli dell'arteria centrale della retina.

A proposito delle *conseguenze meccaniche dell'embolia*, dobbiamo ancora ricordare, che l'ingresso rapido di un embolo nell'arteria polmonare è causa diretta di morte, perchè l'interruzione del piccolo circolo impedisce una sufficiente ossigenazione del sangue, e si ha una asfissia grave dei centri nervosi più importanti.

La *sorte dell'embolo* è di frequente consimile a quella dei trombi autoctoni, cioè gli emboli formano aderenze connettivali con la parete vasale e si organizzano o si rammolliscono o si calcificano. Se si rammolliscono sono, non di rado, causa di altre embolie secondarie.

Gli effetti degli *emboli* contenenti *microbi piogeni* sono diversi, poichè questi determinano inflammazione del territorio embolizzato e spesso suppurazione e ascessi.

Gli emboli di tal natura, che provengono il più delle volte da trombi purulenti del cuore o delle vene o delle valvole cardiache, si frammentano in minutissime particelle, che, pervenute nelle arteriuzze e nei capillari, riescono poi a determinare i processi flogistici. Queste chiamansi *embolie capillari*, e si osservano nel rene, quali piccoli focolai, quasi microscopici, focolai giallognoli circondati da un colore iperemico; un luogo di predilezione di queste embolie capillari è la corteccia cerebrale.

Nel centro del focolaio vi è il vaso, ripieno di microrganismi, circondato da leucociti emigrati dal sangue. Maggiori particolari su queste alterazioni riguardano l'anatomia patologica.

Appunti bibliografici.

Le prime ricerche del VIRCHOW sull'embolia videro la luce nel 1846 nel *Traube's Beiträgen zur exper. Path. u. Phys.*

Le ricerche classiche di COHNHEIM sono esposte nel suo *Trattato* e pubblicate a parte, sotto il titolo: *Untersuch. über embol. Processe*, Berlino, 1872.

LITTEN, *Sull'infarto emorragico* (ed. ted.), Berlino, 1879.

Nel lavoro di COHN, *Klinik der embol. Gefässkrankheiten*, Berlin, 1860, si trovano estesi dati sperimentali e clinici sulla trombosi embolica. La letteratura, fino al 1884, si trova indicata nella pubblicazione di MÖGLING, *Ziegler's Beiträge*, Vol. I. Si consultino inoltre le ricerche del RECKLINGHAUSEN, *Virchow's Archiv*. Vol. 106 (trasporto retrogrado nelle vene).

Bonome, *Sul trasporto retrogrado degli emboli nelle vene*, Archivio per le scienze mediche, 1889.

Arnold, *Ueber rücklaufigen Transport*, Virchow's Archiv, 1891.

Vedi il *Trattato* di v. Recklinghausen e quello di Perls più volte citati:

Cesaris-Demel, *Giornale della R. Accademia di Torino*, 1895.

Grawitz, *Virchow's Festschrift*, 1891 (sull'infarto emorragico dei polmoni).

Si consulti inoltre il *Centralblatt f. Allg. Pathologie*, la parte bibliografica, dove si troverà la casistica sull'embolia nei vari distretti circolatori.

Sull'embolia per pigmenti, Tommasi-Crudeli, *Rivista Clinica di Bologna*, 1873.

Sull'embolia grassosa: Busch, *Virchow's Archiv*, 35.

Bergmann, *Berliner klin. Woch.*, 1873.

Czerny, *Ibidem*, 1875.

Halm, *Beiträge zur Lehre von der Fettembolie*, München, 1876.

Scriba, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, XII.

Orlandi, *Giornale della R. Accademia di Torino*, 1895.

Sull'embolia gasosa: Fischer, *Sammlung klin. Vorträge*, 113.

Jürgensen, *Deutsche Arch. f. Klin. Med.*, Vol. 31.

Heller, *Zeitschr. f. Heilkunde*, 1890.

Hauer, *Prager Zeitschr. f. Heilkunde*, 1890.

Sulle embolie con elementi dei tessuti vedi:

Zahn, *Virchow's Archiv*, 1889.

Schmorl, *Centralblatt f. Allg. Pathologie*, 2. — *Deutsche Archiv f. klin. Med.*, Volume 42.

Lubarsch, *Fortschritte der Medizin*, 1893 (embolia da cellule parenchimatiche).

Foà, *Contribuzione allo studio delle trombosi prodotte da elementi parenchimatosi*, Giornale della R. Accad., Torino, 1895.

Vedi inoltre gli *Ergebnisse der Allg. Pathologie* (*embolia e metastasi*).

CAPITOLO VIII.

L'emorragia e i suoi effetti.

Varie forme di emorragie e loro causa. — Rigenerazione del sangue dopo l'emorragia. — Salasso e suoi effetti.

A. — Varie forme di emorragie e loro causa.

Per *emorragia*[1]) s'intende la fuoruscita o lo stravasamento dei vari componenti del sangue (plasma ed elementi morfologici) dai vasi, in cui il sangue stesso decorre.

Un'emorragia abbondante si ha solo nel caso di lesioni di continuità del cuore o dei vasi arteriosi, capillari o venosi: emorragia per *rhexin*, per *diarhexin*, per *diabrosin*[2]); mentre emorragie leggiere, benchè talvolta abbastanza diffuse, possono accadere senza una precedente grossolana lesione

---

[1]) *αἷμα* = sangue; ῥαγή da ῥήγνυμι = rompere.

[2]) δια-βιβρώσκειν = rodere attraverso.

di continuità delle pareti vasali. Quest'ultima forma, che passa sotto il nome improprio d'emorragia *per diapedesi* [1]), non va confusa colla emigrazione dai vasi, per attività propria, di qualche elemento morfologico (leucociti) che è costituente normale del sangue, o colla diffusione o filtrazione della parte liquida del sangue, come avviene normalmente attraverso la parete vasale assolutamente intatta, o, in forma esagerata, nei processi flogistici.

L'emorragia *per diapedesi* è caratterizzata dal passaggio di eritrociti attraverso la parete vasale dei capillari e delle vene, e ciò avviene specialmente quando queste pareti hanno subìto una qualche alterazione.

Provocando in un tessuto una iperemia da stasi, mediante la legatura di una vena, si vede intorno a questa, dopo un certo periodo di tempo (talvolta 30 o 40 minuti), una massa di corpuscoli rossi, che vennero espulsi attraverso la parete del vaso.

Ischemie di lunga durata, o processi infiammatori, che producono un aumento della permeabilità della parete vasale, determinano pure emorragie per diapedesi indipendentemente dalla pressione sanguigna; anche per semplice influenza nervosa può verificarsi questo fatto. In queste ultime forme di diapedesi gli eritrociti passano attraverso la parete vasale, isolati ed in minor numero.

Sembra accertato che il passaggio dei corpuscoli rossi avvenga, tra gli endoteli dei capillari e delle vene, allorchè si altera la sostanza cementante che normalmente riunisce questi elementi cellulari.

Le forti emorragie, che hanno origine da lesioni di continuo della parete del cuore o dei vasi arteriosi o capillari o venosi, diconsi avvenute *per rhexin*, quando vi è la rottura o uno scoppio della parete, *per diabrosin*, quando quest'ultima sia stata lentamente corrosa da un processo morboso.

Le emorragie dal cuore mettono sempre a pericolo la vita dell'individuo. Se esse provengono da sensibili lesioni esterne, producono la morte, se anche non all'istante, per la repentina rilevante diminuzione della pressione sanguigna intracardiaca; se hanno origine nell'interno del cuore, per rottura del muscolo cardiaco, profondamente degenerato, il sangue, raccogliendosi nel pericardio, impedisce il funzionamento del cuore.

Le *emorragie arteriose* si distinguono per l'uscita dal vaso leso di un torrente di sangue rosso chiaro, che si spande a getto ritmico, come le pulsazioni del cuore. In seguito a forte emorragia la pressione intravascolare diminuisce con rapidità, e ciò può essere una sufficiente causa di morte. Infatti, se ad un individuo che ha subìto una forte emorragia, si inietta una soluzione isotonica di Cl Na, la quale reintegra unicamente la pressione sanguigna, essa può impedire la morte. L'emorragia determinata dalla lesione di continuità di un'arteria di grande calibro, e lasciata

[1]) δια-πηδάω = passare attraverso.

a sè, non produce incondizionatamente la morte. Essa può cessare spontaneamente colla diminuzione della pressione sanguigna, per il rilasciamento della parete vasale, per l'aumentata coagulabilità del sangue, che rimane nell'organismo e, forse, per l'occlusione del vaso nel punto leso per effetto delle piastrine del sangue.

Le *emorragie venose* si distinguono per la mancanza di pulsazione nel sangue che esce dal vaso e per il colore scuro del sangue stesso. Talvolta la pulsazione è visibile anche nel sangue che esce da vene, come il colore del sangue arterioso può essere uguale a quello venoso per intossicamento da cloroformio: quindi i due caratteri ora accennati non hanno un valore assoluto.

Le *emorragie capillari* non sono pericolose, se non nelle persone che soffrono di *emofilia*, nelle quali anche le più piccole emorragie sono infrenabili e possono determinare, a lungo andare, una perdita considerevole di sangue.

Intorno alle alterazioni anatomiche dei vasi sanguigni nell'emofilia, *malattia ereditaria*, sappiamo ben poco. Si vuole che l'intima sia molto sottile e il lume del vaso ristretto.

Un'*emorragia* dicesi *esterna* allorchè il sangue si versa fuori del corpo, *interna* se si raccoglie nelle cavità già esistenti dell'organismo, *intraparenchimale* se il sangue stravasato resta e si fa spazio, con violenza, fra gli elementi dei tessuti, venendo così a formare un *focolaio emorragico*. Per alcune forme di emorragia si adottano nomi tecnici speciali: eccone alcuni:

L'emorragia del naso chiamasi *epistassi* [1]); quella per le vie orinarie, *ematuria;* quella per vomito dallo stomaco, *ematemesi* [2]), o *melena* [3]) se il sangue è stato ridotto dall'azione degli acidi dello stomaco in una massa nerastra.

L'*emottisi* o *emoptoe* [4]) è l'emorragia che proviene dai polmoni; la *metrorragia* [5]) quella che si origina nell'utero. Una raccolta di sangue nella pleura si chiama *emotorace*, nell'utero *ematometra*, nelle guaine dei testicoli *ematocele* [6]). Se la raccolta di sangue stravasato nei tessuti forma un tumore prominente, abbiamo l'*ematoma;* se il sangue s'infiltra tra gli elementi dei tessuti, senza distruggerli, si ha l'*infarto emorragico*. Piccoli focolai emorragici circoscritti, superficiali nella pelle, nelle sierose o nelle mucose, chiamansi *petecchie* o *ecchimosi* [7]); se i focolai emorragici sono diffusi, diconsi *suffusioni* o *suggellazioni*.

Le *cause d'una emorragia per rhexin* possono essere: le lesioni nella continuità della parete vasale per taglio, puntura e lacerazione (emorragia

1) ἐπι-στάζειν = gocciolare-sopra.
2) ἐμεῖν = vomitare.
3) μέλας = nero.
4) πτύειν = sputare.
5) μήτρα = utero.
6) κήλη = tumore.
7) ἐκ = fuori; χέω = verso.

traumatica); lacerazioni spontanee possono avvenire anche per il movimento di concrementi (concrementi del bacino renale), per un considerevole squilibrio fra la pressione interna e la resistenza della parete vasale; questa, talvolta se è alterata per processi morbosi, non resiste nemmeno alla pressione normale.

Cause d'emorragia per diabrosin sono: le erosioni della parete vasale nei focolai purulenti, o ulcerazioni fagedeniche, l'azione di sostanze caustiche, ecc.

In seguito all'azione di sostanze tossiche si possono riscontrare piccole emorragie determinate da lesioni di continuità microscopiche dei vasi, come si verifica nella setticemia emorragica, nel vaiuolo, nel tifo, nell'avvelenamento per fosforo o per mercurio. Altre ancora si hanno, senza che si possa scorgere la lesione vasale corrispondente, nello scorbuto e nell'emofilia, nell'atrofia gialla acuta del fegato, nella ematidrosi (sudore sanguigno), malattie a causa ignota. Infine emorragie a piccoli focolai disseminati in molti organi interni (polmoni, stomaco e capsule surrenali) si trovano nella mielite acuta, senza che si possa con fondamento stabilire un nesso causale fra questi due fatti morbosi.

Le *cause delle emorragie per diapedesi* sono gia state accennate più innanzi; molte volte la cagione di tale forma d'emorragia è ignota.

La *sorte del sangue riversatosi nei tessuti* è diversa, a seconda delle condizioni locali. Il sangue in genere si coagula e i corpuscoli rossi rimangono inclusi in una sostanza fondamentale incolora, omogenea, che, dopo la espulsione del liquido di cui è imbevuta, mette in evidenza la sua struttura finamente fibrillare (fibrina).

Allora i corpuscoli rossi interposti fra queste fibrille si scolorano; il liquido si riassorbe rapidamente e però la fibrina si rammollisce, le cellule del coagulo si decompongono e il *detrito*, che si è formato, viene parimenti riassorbito.

Questo processo si compie lentamente e intanto si formano i cristalli di *ematoidina* e i granuli piccolissimi nerastri di *pigmento*. Anche dopo piccole emorragie rimangono delle *pigmentazioni* nel tessuto, che acquista varie successive tinte (bruno, bleu) a seconda delle trasformazioni, che subisce la sostanza colorante del sangue. Altre volte, qualora nel focolaio emorragico penetrino bacteri, si ha un processo di putrefazione e il coagulo si disgrega e si rammollisce sotto l'influenza dei fermenti proteolitici, secreti dai microrganismi.

Il coagulo sanguigno, che si forma in alcune emorragie circoscritte, quando non venga riassorbito, agisce sui circostanti tessuti determinando, come un corpo estraneo, una reazione infiammatoria: gli elementi cellulari del tessuto connettivo proliferano, e cellule migranti entrano da tutte le parti nel focolaio emorragico e lo riempiono, dopo che la parte liquida del sangue è stata riassorbita. Però non sempre avviene la *restitutio ad integrum*, sovente

si ha la formazione di un tessuto di origine infiammatoria, inattivo, che sostituisce il tessuto preesistente.

Un altro esito dei focolai emorragici è la formazione di una cisti (cisti emorragica), di cui la parete è formata per opera del connettivo infiammatorio, a cui abbiamo ora accennato, ed il contenuto, che è un liquido più o meno chiaro in cui sono sospesi detriti di diversa natura, proviene dal disfacimento dei materiali esistenti nel focolaio emorragico. Le pareti della cisti contengono sempre un pigmento bruno di origine ematogena (ematoidina). Questo è in generale l'esito dei focolai emorragici cerebrali.

B. — La rigenerazione del sangue dopo l'emorragia.

Quando la quantità del sangue perdutasi in un'emorragia non è rilevante e le condizioni di nutrizione dell'organismo sono ottime, facilmente avviene, già nelle prime 24 ore, la *reintegrazione* del volume primitivo del sangue: le mutate condizioni di trasudazione permettono ai succhi, di cui i tessuti sono imbevuti, di affluire abbondanti verso i vasi. Allorchè l'organismo perde un terzo del volume primitivo del sangue, la rigenerazione di tutti gli elementi avviene circa in due settimane; se la perdita è maggiore, è necessario un periodo di tempo ancor più lungo.

C. — Gli effetti del salasso.

Gli *effetti immediati* del salasso vennero osservati negli animali dopo aver loro sottratto ripetutamente a brevi intervalli, di un'ora circa, varie porzioni di sangue, senza oltrepassare i limiti compatibili con l'esistenza dell'animale. Risulta da queste ricerche che la diluizione del sangue compare rapidamente già nei primi salassi: che la pressione del sangue si comporta in modo diverso nei varii individui, spesso essa si abbassa durante il salasso, per risalire subito dopo e, in pochi secondi, raggiunge il suo massimo e poi nuovamente diminuisce (Worm-Müller).

Le oscillazioni della *temperatura* dell'animale sottoposto al salasso sono evidenti. Talvolta la temperatura s'innalza subito dopo avvenuta la sottrazione del sangue, altre volte rimane per qualche ora normale, per innalzarsi più tardi: ma se si leva all'animale una quantità di sangue superiore del 3 % del peso del corpo, si ha invece una sensibile diminuzione della temperatura del corpo, che persiste per qualche ora.

Nell'uomo si riscontrano pure differenze della temperatura dopo il salasso, che dipendono principalmente dalla quantità del sangue perduto; però in queste differenze entra pure un fattore individuale. Nell'uomo sano, dopo un abbondante salasso, la temperatura si innalza di poco, per breve tempo, ma torna poi subito al normale. Negli ammalati, in seguito ad emorragie o salassi, si vede la temperatura scendere sensibilmente.

Gli animali sottoposti a *ripetuti salassi* presentano alterazioni nella nutrizione dei tessuti, simili a quelle che si presentano nella *inanizione*.

Nel cadavere tutti gli organi si presentano pallidi, flosci. Il tessuto sottocutaneo è edematoso; nelle cavità del corpo vi è una raccolta di liquido sieroso limpido. Nelle fibre muscolari del cuore, nel fegato è visibile il rigonfiamento torbido, mentre nei reni prevale la metamorfosi grassa.

Negli animali sottoposti ai salassi il metabolismo generale si computa così: vi è un aumento nell'eliminazione dell'urea, mentre il ricambio gasoso è poco mutato.

Un'emorragia diviene *causa diretta di morte* quando l'organismo perde, in breve tempo, il 58-71 % della sua quantità totale di sangue.

Appunti bibliografici.

Per la letteratura sulla *diapedesi* in generale si consulti il capitolo *Infiammazione* (Vol. II). Sulla diapedesi degli eritrociti si legga:

COHNHEIM, *Untersuchungen über venöse Stauung*, Virchow's Archiv, Vol. 41.

ARNOLD, *Virchow's Arch.*, Vol. 58.

ARNOLD e THOMA, *Ibidem*, Vol. 62-64.

Sulle *emorragie* in generale:

HEINECKE, *Deutsche Chirurgie von Billroth u. Luecke,* Lief. 18, 1885.

v. RECKLINGHAUSEN, *Lehrb. d. allg. Path., etc.*, Stuttgart, 1883.

Sull'*emofilia* ed altre malattie in cui sono frequenti le emorragie, vedi:

IMMERMANN, *Ziemssen's Handbuch*, Vol. XIII.

FISCHER, *Zur Kenntniss der Haemophilie*, Inaug. Dissert., 1889.

KLEBS, *Trattato di patologia generale e anatomia patologica* (ed. ted.), 1887.

TIZZONI e GIOVANNINI, *Sulla genesi dell'infezione emorragica*, R. Accad. scienze di Bologna, 1889.

Sulla *rigenerazione* della massa sanguigna e sul *salasso*, vedi:

v. NOORDEN, *Malattie del ricambio materiale*, Roma, 1894.

JÜRGENSEN, v. *Ziemssen's*, Vol. I.

TRAUBE, *Gesammte Abhandlungen*, Vol. II.

FREDERICQ, *De l'action physiologique des soustractions sanguines*, Gand, 1886.

LUKIANOW, *Allg. Pathol. der Gefässsystem*, 1891, Leipzig, 1894.

Le ricerche di BIZZOZERO sul salasso in rapporto alle piastrine saranno ricordate in un altro capitolo.

Sulle *pigmentazioni* si consulti il rispettivo capitolo nella parte III, e sul riassorbimento del sangue:

CORDUA, *Ueber d. Resorptionsmechanismus von Blutergüssen*, Berlino, 1877.

LANGHANS, *Virchow's Archiv*, Vol. 49.

DÜRCK, *Virchow's Archiv*, Vol. 130.

Sulla rigenerazione della massa sanguigna sarà ancora opportuno consultare, EGER, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1897.

Vedi inoltre per tutte le quistioni trattate in questo capitolo il *Centralblatt f. allg. Path.,* Jena, 1899-1900 (Bibliografia).

CAPITOLO IX.

Le alterazioni della massa sanguigna e la pletora vera ed acquosa. La trasfusione del sangue.

Benchè non sia possibile poter determinare direttamente la quantità complessiva di sangue di cui è provvisto un individuo, pure si ammette che durante la vita fisiologica siano assai lievi le oscillazioni nella costituzione qualitativa e quantitativa della massa sanguigna.

Se i molteplici *apparati regolatori*, che mantengono l'equilibrio nella composizione del sangue, sono sufficienti, come avviene in condizioni fisiologiche, non è facile che la quantità complessiva del sangue aumenti considerevolmente: tutt'al più ciò può accadere per un breve tempo.

Così accade quando si introducano nel corpo rilevanti quantità di liquido, le quali vengono poi eliminate dall'organismo con l'attività dei reni.

Anche una diminuzione nella quantità complessiva del sangue non può presentarsi che temporaneamente in un organismo sano.

Ma quando gli *apparati regolatori* di questa funzione riescono *insufficienti*, allora si presentano nella massa del sangue alterazioni di varia indole: quasi sempre però le alterazioni quantitative sono associate a quelle qualitative.

Alle alterazioni quantitative del sangue appartengono le varie forme di *pletora* [1]).

Per pletora s'intende un aumento generale della massa sanguigna.

Si distinguono due forme principali di pletora:

La pletora vera o sanguigna (poliemia) e la pletora sierosa o idroemica.

La *pletora apocoptica* [2]) è quella che deriva dall'affluire di grande quantità di sangue nel corpo, dopo averne esclusa una porzione da un territorio vascolare (così avviene mediante la fascia d'Esmarck): non si tratta quindi in questo caso di un vero aumento di tutta la massa sanguigna del corpo.

Per *pletora vera* intendono i medici uno stato, che dovrebbe derivare da un aumento della massa totale del sangue, cagionato da una sovrabbondante nutrizione, senza che vi siano altre modificazioni nella qualità del sangue.

Come individui pletorici si qualificano quelli che presentano una forte iniezione delle mucose, faccia arrossata, polso forte e pieno, talvolta palpitazione cardiaca e dispnea.

La patologia sperimentale mise in dubbio l'esistenza di una tale pletora vera (Cohnheim); nonostante essa è ammessa ancora da qualche patologo (Recklinghausen, Bollinger).

Ricerche più recenti hanno dimostrato che, determinando la pletora vera in un animale, mediante la *trasfusione del sangue* di un altro animale della medesima specie, dopo poche ore la metà del plasma sanguigno iniettato abbandona la corrente sanguigna, mentre vi rimangono — tutt'al più per alcuni giorni — gli elementi cellulari del sangue, i quali così si trovano ad essere accresciuti in numero (Worm-Müller, Lesser).

---

1) πλήθω — esser pieno.

2) ἀπό, κόπτω — taglio.

Questa pletora vera sperimentale, a funzione renale intatta, è temporanea (Cohnheim), come pure è temporanea, in condizioni normali dei reni, la pletora sierosa, che si provoca iniettando nei vasi sanguigni una soluzione salina isotonica.

Nemmeno iniettando nel sangue soluzioni iper- e ipotoniche (Hamburger) si può ottenere un aumento duraturo della massa totale del sangue, poichè gli apparati regolatori rapidamente riconducono la massa sanguigna allo stato normale.

Gli animali sottoposti alla trasfusione del sangue, sia naturale, sia defibrinato, non presentano fenomeni morbosi se non quando vengano iniettate forti quantità di liquido (oltre 80 per cento della massa sanguigna normale dell'animale).

Dagli interessanti studi di Oertel, di Bollinger e dei suoi allievi emergerebbe che la massa del sangue e il peso del cuore stanno in rapporto diretto con lo sviluppo della muscolatura e in rapporto indiretto con lo sviluppo del grasso: cioè gli animali che conducono una vita attiva (cane, coniglio selvatico, capriolo) sono poveri di grasso, e la loro quantità di sangue e lo sviluppo del cuore è grande, mentre gli animali molto pingui (maiale), hanno un piccolo cuore e poco sangue.

In base a questi dati, e tenendo conto delle grandi differenze esistenti nella capacità del sistema vasale, si potrà stabilire che la massa sanguigna presenta delle grandi oscillazioni individuali, *ma non è lecito concludere per l'esistenza di una pletora vera quale stato patologico.*

Si è detto che, oltre la pletora sanguigna, havvi un'altra forma: la *pletora acquosa, sierosa* o *idroemica,* la quale sarebbe dovuta ad un aumento dell'acqua soltanto nella massa sanguigna.

Si può *provocare* una specie di *pletora idroemica* quando vengano introdotte grandi quantità di liquido acquoso nello stomaco.

La *pletora idroemica si presenta* inoltre nelle persone sofferenti di malattie renali. Ciò avviene quando, in conseguenza di alterazioni dei reni, diminuisce la eliminazione dell'orina. Però in tali casi l'acqua non si raccoglie di necessità nel sistema vasale: spesso si infiltra nel tessuto sottocutaneo o si riversa nelle cavità del corpo. Non esiste quindi una proporzione fra la diminuzione della eliminazione dell'acqua per le vie renali e l'aumento della percentuale d'acqua nel sangue.

La *insufficenza renale* è ancor più grave nel produrre la pletora idroemica quando non sia compensata dalla funzionalità delle glandole sudorifere o della mucosa intestinale, organi che pure servono a regolare il contenuto in acqua del sangue.

Gli *effetti della pletora acquosa* vennero studiati con diversi metodi.

La via più sicura è quella di iniettare direttamente nei vasi sanguigni dei li-

quidi — trasfusione — che non alterino la composizione del sangue. Si preferisce a tale scopo il siero artificiale (Cl Na all'1 % e albume d'uovo), o meglio ancora siero naturale, oppure la soluzione di Cl Na al 0.6-0,75 % sterile e riscaldata alla temperatura di 37 C. circa. L'organismo tollera grandi quantità di questo liquido indifferente (Cohnheim e Lichtheim). Ad esempio ricordiamo che i cani possono tollerare, per injezione intravascolare, una quantità di questa soluzione salina corrispondente a 60-70 % del peso del corpo. Iniettando una quantità ancor maggiore sopravviene la morte con fenomeni di debolezza cardiaca, dispnea, crampi e talvolta con l'edema polmonare. Le osservazioni sperimentali dimostrano però che il grado di concentrazione del sangue non viene di molto modificato, in seguito alle iniezioni di soluzione indifferente di cloruro sodico.

Se la iniezione endovenosa di soluzioni diluite di Cl Na vien fatta piuttosto lentamente, non cangia nel sangue il rapporto tra l'acqua e le sostanze solide, poichè, mano a mano che l'iniezione procede, fuoriescono dai vasi, per trasudazione, notevoli quantità d'acqua, e così la costituzione del sangue varia assai poco.

Le oscillazioni nella composizione del sangue che susseguono alle dette injezioni intravascolari, atte a determinare una pletora idroemica, sono collegate alle condizioni dei reni, delle glandole salivali e di tutti gli altri organi, sia di secrezione che di escrezione (vedi sperimenti di Sanotzky, Grosglik, Kohan ed altri).

Quanto più sono attivi questi apparati, tanto più rapido è il ritorno alle condizioni fisiologiche.

Da recenti ricerche (Magnus) sull'influenza diuretica che esercitano le iniezioni endovenose di soluzioni saline, risultò che tanto le soluzioni ipertoniche quanto le ipotoniche (rispetto al sangue normale) stimolano una forte secrezione urinaria (diuresi da sali).

L'acqua distillata, iniettata in grande quantità, provoca pure la diuresi (diuresi da acqua). In questo caso vi hanno, secondo Hamburger, anche infiltrazioni acquose in certi tessuti.

Ed allora le cellule di questi tessuti presentano, in tali condizioni idropiche, processi di vacuolizzazione, che spariscono con il cessare della pletora idroemica.

È strano che nella pletora idroemica sperimentale non si manifesti l'edema cutaneo (anasarca) (Cohnheim e Lichtheim), mentre molti altri tessuti degli organi addominali sono edematosi, e nella cavità addominale vi è raccolta di liquido (ascite).

Intorno al meccanismo di formazione di questo edema ritorneremo più tardi.

Durante e dopo la trasfusione di cloruro di sodio nell'organismo, la pressione sanguigna rimane presso a poco costante, mentre invece aumenta, almeno

durante e dopo l'iniezione, la velocità della corrente sanguigna. Anche gli elementi morfologici del sangue, e in specie gli eritrociti, si mostrano resistenti all'azione di queste iniezioni fisiologiche di cloruro di sodio.

Ci siamo soffermati un po' a lungo sugli effetti della pletora acquosa sperimentale, poichè essa viene di frequente provocata a scopo curativo, specialmente quale *lavatura dell'organismo*, quando in esso sono raccolti prodotti tossici. In questi casi si praticano, piuttosto che iniezioni endovenose, iniezioni sottocutanee di forti quantità di soluzione fisiologica sterile di Cl Na alla temperatura del corpo.

Appunti bibliografici.

Sulla *quantità di sangue* contenuta nell'organismo sano e nella *pletora vera*, vedi:

WELCKER, *Zeitschr. f. rat. Medizin*, 1858.

VIRCHOW, *Handbuch der spec. Pathologie u. Therapie*, Vol. I.

WORM-MÜLLER, *Transfusion u. Plethora*, Christiania, 1875.

LESSER, *Arbeiten aus der Physiolog. Anstalt zu Leipzig*, 1874-75.

TARCHANOFF, *Pflüger's Archiv*, 1880.

COHNHEIM, *Lezioni di patologia generale*, Vol. I, Napoli, 1883.

v. RECKLINGHAUSEN, *Handbuch der allg. Path. der Ernährung, etc.*, Stuttgart, 1883 (contiene la letteratura fino a questo periodo).

BERGMANN, *Inaug. Diss.*, München, 1884.

OERTEL, *Therapie der Kreislaufsstörungen*, Leipzig, 1885. — *Klin. Zeit. u. Streitfragen*, Wien, 1889.

LICHTHEIM, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1888.

SCHMALTZ, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1890.

SCHNEIDER, *In. Dissert.*, Dorpat, 1891 (stabilisce la differenza nel quantitativo del sangue dell'uomo e della donna).

VIERORDT, *Anat. phys. u. phys. Daten u. Tabellen*, Jena, 1893 (vedi la letteratura del capitolo che tratta degli eritrociti e del contenuto emoglobinico del sangue).

Sulla *pletora acquosa* e sulla trasfusione, vedi:

GROSGLICK, *Pletora idroemica*, Archiv. de physiol. norm. et pat., 1890.

ALBERTONI, *La transfusion du sang et l'échange nutritif de l'organisme*, Arch. ital. de Biologie, 1882.

Vedi inoltre sulla trasfusione le ricerche di LANDOIS, *Fisiologia dell'uomo*, e *Münchner Med. Woch.*, 1892.

PONFICK, *Virchow's Arch.*, Vol. LXII.

ZIEMSSEN, *Münchner Med. Woch.*, 1892.

TIGERSTEDT, *Physiolog. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893.

LEICHTENSTERN, *Introvenöse Kochsalzinfusion*, Volkmann's Sammlung, Leipzig, 1890.

DUBELIR, *Zeitschr. f. Biologie*, Vol. XXVIII.

HAMBURGER, *Zeitschr. f. Biologie*, 1890.

SALVIOLI, *Idroemia e edemi idroemici*, Arch. per le Scienze mediche, Vol. IX.

BIERNACKI, *Zeitschr. f. klin. Med.*, Vol. XIX, suppl.

HAMMERSCHLAG, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1892.

Vedi le pubblicazioni di COHNSTEIN, di HAMBURGER, di STARLING, da noi citate nel capitolo che tratta *del trasudato*.

LUCIANI, *Fisiologia dell'uomo*, Milano, 1900-1901.

MAGNUS, *Ueber Diurese*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Vol. XLIV, 1900.

CAPITOLO X.

L'olighemia (anemia) vera. L'olighemia secca o ispessimento del sangue. — L'idroemia.

La dottrina delle *anemie* o *olighemie* [1]) è ancora molto incerta, nè è facile determinare con precisione il concetto di anemia.

Le ricerche cliniche non sono state sufficienti finora a definire la natura dell'anemia; e nemmeno a stabilire le cagioni di questo processo. La impossibilità di poter determinare la quantità assoluta di sangue contenuta in un individuo, è parimenti cagione di queste insufficienti conoscenza sull'argomento.

Generalmente si intende per *olighemia vera* quella condizione nella quale la massa complessiva del sangue è diminuita in proporzione del peso del corpo, mentre rimane inalterata la composizione del sangue stesso.

Un tale stato è possibile solo temporaneamente, poichè nè le osservazioni cliniche, nè quelle sperimentali concedono di ammettere l'esistenza di una prolungata olighemia vera.

L'olighemia vera si ha bensì in forma acuta quando, per forti e rapide emorragie, diminuisce la quantità del sangue. In questi casi la morte dell'individuo avviene per paralisi dei più importanti centri bulbari.

Se invece il decorso dell'emorragia è un po' lento, in modo da lasciar tempo agli apparati regolatori di compensare, con l'afflusso dei succhi dei tessuti e della linfa, la perdita del liquido sanguigno, allora la olighemia è un fenomeno puramente transitorio, perchè si stabilisce una diluizione del sangue, *l'oligocitemia*, e contemporaneamente una *idroemia*.

Ed appunto per queste ragioni non è possibile indicare fino a quando una sola emorragia è compatibile con la vita: ciò dipende dalla rapidità con cui avviene la perdita del sangue e dalla quantità dei liquidi disponibili nel corpo.

Nelle altre forme di olighemia, *olighemia sierosa* e *olighemia secca*, si ha una alterazione nella composizione del sangue.

L'*olighemia secca* o *ispessimento del sangue* o *anidroemia* consiste nella diminuzione del volume del sangue, dovuta ad abbondanti perdite d'acqua da parte del corpo, oppure ad una diminuita introduzione d'acqua nell'organismo.

Il primo caso si presenta nelle diarree profuse (colera asiatico), o dopo abbondante sudazione, senza un corrispondente compenso (Grawitz); il se-

---

[1]) ὀλίγος = poco; αἷμα = sangue.

condo avviene per mancanza d'acqua quale alimento (Falck e Scheffer), in questo caso si crede che diminuisca anche il contenuto acquoso di molti organi del corpo.

L'ispessimento del sangue è manifesto, come si disse, nel colera asiatico, quando l'organismo perde enormi quantità di liquido per le vie intestinali. Il sangue dei colerosi presenta alterazioni complesse. Il peso specifico del sangue cresce assai (C. Schmidt), ed è aumentato il contenuto di sostanze proteiche, mentre la proporzione dei sali diminuisce. Su questo ultimo punto però i risultati, di poche osservazioni, non sono sicuri.

Riguardo agli elementi corpuscolari si ha un aumento relativo d'eritrociti; anche i leucociti sono aumentati in numero relativamente e assolutamente.

Ispessimenti transitori del sangue si possono determinare sperimentalmente con l'iniezione di una certa quantità di prodotti (tossine) bacterici, come pure di una sostanza capace di determinare un'abbondante secrezione di sudore.

Lo stato di *olighemia sierosa* viene scambiato con quello di *idroemia*. Nella olighemia sierosa, il sangue ha una massima proporzione d'acqua, ma è anche diminuita la sua quantità totale. Gli *effetti della olighemia sierosa* spesso si confondono con quelli della idroemia; il sangue che contiene una quantità anormale di acqua, se anche non è diminuita la sua quantità complessiva, diviene insufficiente per gli scambi respiratori.

Per queste considerazioni i due termini *olighemia sierosa* e *idroemia* vengono, da alcuni, considerati quali sinonimi.

L'idroemia è un fatto morboso che il più delle volte si ricollega a malattie del rene (morbo di Bright), che fanno perdere a questo organo la sua impermeabilità per le sostanze proteiche del sangue. Così queste passano nell'orina (albuminuria) ed il sangue sempre più si impoverisce.

Anche nella dissenteria, accompagnata da trasudazioni di liquidi ricchi d'albumina, si ha l'idroemia (C. Schmidt).

In ambedue questi casi si abbassa il peso specifico del sangue; diminuiscono specialmente le sierine e le globuline, aumenta leggermente il contenuto delle sostanze inorganiche e la fibrina (Tschirjew).

L'idroemia si presenta inoltre in alcune malattie infettive croniche e specialmente nelle tubercolari, nel saturnismo cronico e negli altri avvelenamenti cronici (Hammarsten, Gautier, Gorup-Besanez).

L'*idroemia* si può provocare anche sperimentalmente col mezzo di ripetuti salassi, o determinando una albuminuria sperimentale per mezzo di veleni che agiscano sul rene.

Se al salasso si fa seguire una corrispondente iniezione di liquido salino indifferente, si determina uno stato idroemico. In questo ultimo caso le pareti vasali sono alterate: all'idroemia si unisce l'*edema* [1]) (Cohnheim, Lichtheim).

Gli sperimenti hanno dimostrato che questa idroemia da iniezioni dopo salasso può durare alcune settimane (Ott).

Gli elementi morfologici del sangue si rigenerano prima — in 16 fino 47 giorni — che avvenga la reintegrazione dei rapporti tra i componenti proteici del sangue e l'acqua.

Appunti bibliografici.

v. RECKLINGHAUSEN, *Handbuch d. Allg. Pathologie*, Stuttgart, 1883.

BUNGE, *Lehrbuch der physiologischen und pathol. Chemie*, 1887.

COHNHEIM und LICHTHEIM, *Ueber Hydrämie und hydrämisches Oedem*, Virchow's Archiv, Vol. LXIX.

OTT, *Virchow's Archiv*, Vol. 93.

HALLIBURTON, *Lehrbuch d. chemischen Physiologie und Pathologie*, Heidelberg, 1892-93.

HAMBURGER, *Zeitschrift f. Biologie*, 1890.

SAMUEL, *Blutanomalien*, Realencyklopädie, Wien und Leipzig.

LUKIANOW, *Grundzüge einer allg. Pathologie des Gefässsystem*, 1894.

v. LIMBECK, *Die Krankheiten des Blutes, ecc.*, Wien, 1896.

BLEIBTREU und WENDELSTADT, *Zeitschr. f. klin. Med.*, Vol. 25.

CZERNY, *Archiv f. exp. Pathol.*, Vol. 34 (ricerche sull'ispessimento del sangue).

STINTZING und GUMPRECHT, *Arch. f. klin. Medizin*, Vol. 53.

MAXON, *Ibidem* (due pubblicazioni sul contenuto acquoso del sangue).

CAPITOLO XI.

Patologia generale degli elementi cellulari del sangue.

Corpuscoli rossi del sangue (eritrociti): alterazioni di forma, di volume, di struttura e di numero degli eritrociti; loro resistenza agli agenti esterni; contenuto emoglobinico del sangue negli stati patologici. — Globuli bianchi del sangue (leucociti): funzione dei leucociti nell'organismo; alterazioni nella loro struttura e costituzione; alterazioni numeriche dei leucociti. — Leucocitosi. — Leucemia. — Pseudoleucemia. — Patologia delle piastrine del sangue.

A. — CORPUSCOLI ROSSI DEL SANGUE (ERITROCITI).

I. — *Alterazioni di forma, di volume, di struttura e di numero degli eritrociti.*

Molti problemi riguardanti i corpuscoli rossi attendono ancora una risoluzione definitiva.

Assai dibattute sono ancor oggi le questioni, che riguardano la struttura dei corpuscoli rossi e la loro origine nella vita intra- ed extrauterina.

[1]) οἰδέω = gonfiare.

Nè dai soliti metodi di tecnica microscopica, ora in uso, è da attendersi maggior luce su questo argomento.

Ricordiamo soltanto essere opinione assai diffusa che gli eritrociti adulti, che finora si ritennero privi di nucleo, derivino dagli ematoblasti embrionali, che si fanno assai rari soltanto nel nono mese di vita embrionale, e che si credette finora che il nucleo andasse perduto per una graduale atrofia.

Di recente però il Petrone descrisse negli eritrociti adulti un elemento che ha i caratteri chimici del nucleo, e che nel sangue circolante è allo stato di massimo riposo, benchè forse non si possa escludere che possa esplicare una attività germinativa. Il nucleo degli eritrociti adulti, detto *nucleo permanente*, si svilupperebbe nel periodo embrionale indipendentemente dal *nucleo transitorio* degli ematoblasti embrionali (Petrone, Negri).

Premessa la conoscenza della struttura normale dei corpuscoli rossi dell'uomo e degli animali, e specialmente la conoscenza di quelle ricerche più recenti (Halliburton, Foà, Ehrlich) che mettono in evidenza negli eritrociti (uomo) due parti diverse l'una dall'altra, rammentiamo che le alterazioni patologiche dei corpuscoli rossi riguardano principalmente la loro *forma*, il *volume*, la *struttura* e il *numero*.

Per *poichilocitosi* [1]) s'intende una *alterazione di forma* (polimorfismo) degli eritrociti, per cui essi possono assumere i più molteplici aspetti (poliedrici, a forma di biscotto, di mela, di rene, ecc.).

Gli studi sulle alterazioni di forma degli eritrociti sono numerosi, poichè questa alterazione venne trovata in moltissime malattie (anemia perniciosa, clorosi, leucemia, degenerazione amiloide, cachessie, ecc.).

Dalle ricerche di Maragliano e Castellino sembra risultare che gli eritrociti così alterati siano in necrosi, e rappresentino l'espressione dell'alterazione che il sangue subisce nei vasi.

È ancor ignoto in qual modo si generi la poichilocitosi.

Il *volume* dei corpuscoli rossi, che nell'individuo normale ha in media una dimensione di 7.0-7.15 μ (Bizzozero), varia anche nel sano; più frequente e più manifesto è questo fatto in molte malattie.

In alcuni intossicamenti, nelle ustioni estese, nelle gravi anemie, nella inanizione, nella setticemia, in alcune affezioni del fegato, si trovarono frequentemente piccoli eritrociti detti *microciti* (*globules nains* di Hayem), con un diametro di 2-3 μ e ben conservati per forma e colore.

In altre condizioni patologiche si trovano nel sangue dei *macrociti*, cioè corpuscoli con un diametro di 9.5 fino 16 μ (Hayem) e in tal numero da costituire una *macrocitemia*. Così si osserva nella anemia perniciosa, negli avvelenamenti saturnini, nella malaria, nella oligiemia.

[1]) ποικίλος = multiforme.

Il chinino, l'alcool, l'ossigeno, l'acido prussico possono, secondo alcuni, determinare un aumento nel volume degli eritrociti.

Queste due forme di corpuscoli rossi — microciti e macrociti — si trovano sovente assieme nello stesso sangue; ma per ora non è conosciuta la cagione di queste alterazioni, nè pare che sia patognomonica per determinati processi del sangue (Hayem, Gilbert).

Nel sangue si ritrovano, in alcuni stati patologici (leucemia), degli *eritrociti nucleati* (*eritro-cariociti*), che si tingono contemporaneamente con più colori (*policromatofori*). Ehrlich ne distingue due gruppi: i *normoblasti* della grandezza di un eritrocito normale, con uno o più nuclei, che talvolta

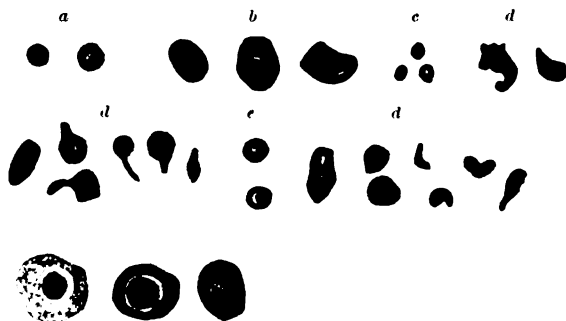



Fig. 139. — Anemia grave.
a, eritrociti normali; *b*, megalociti (degenerati): *c*, microciti; *d*, poichilociti: *e*, normoblasti: *f*, gigantoblasti. Nel preparato gli eritrociti sono coloriti in rosso coll'eosina, e i nuclei con il bleu di metilene. Ingr. 700 d. (sec. Limbeck).

si trovano in scissione, e i *megaloblasti*, molto più grandi dei soliti corpuscoli, con un nucleo, che spesso presenta fatti degenerativi.

La presenza nel sangue di un adulto di questi elementi indica, secondo l'Erlich, un ritorno verso lo stato embrionale del sangue stesso.

I megaloblasti sono più rari dei normoblasti e possono trasformarsi in megalociti, assai frequenti nella anemia perniciosa.

Sarà opportuno ricordare qui nuovamente che dagli studi ematologici recenti del Petrone risulterebbe che gli eritrociti del sangue circolante hanno anche nell'adulto un nucleo, allo stato di riposo. Questo nucleo permanente dovrebbe avere sviluppo nel periodo embrionale, indipendentemente dal nucleo transitorio degli ematoblasti embrionali (cane).

Ancora più degne di nota sono le *alterazioni numeriche* dei corpuscoli rossi.

Tutti i dati che riguardano il numero degli eritrociti nel sangue si riferiscono ad una unità di misura il mm.^{3}, e non si possono riferire alla quantità assoluta del sangue *in toto*.

Si calcola generalmente che nell'uomo adulto si trovino normalmente 5 milioni, nella donna matura 4.5 milioni (Weleker) di corpuscoli rossi.

La razza, l'età, il sesso, la stagione dell'anno, la nutrizione, il clima, i diversi stati fisiologici (mestruazione, gravidanza, allattamento) hanno un influsso sul numero degli eritrociti contenuti in un millimetro cubo.

Un aumento del numero normale degli eritrociti dicesi *policitemia*, una diminuzione chiamasi *oligocitemia*.

La *policitemia* si ha in tutti quegli stati in cui l'organismo perde rapidamente dell'acqua, senza che avvenga contemporaneamente distruzione dei corpuscoli; il sangue allora si ispessisce e nell'unità di volume si trova talvolta quasi raddoppiato il numero degli eritrociti (Limbeck). Anche le sostanze, che rendono abbondante la secrezione della linfa (linfagoghi), producono il medesimo effetto.

In molte altre condizioni naturali o sperimentali si trovò la policitemia, la quale, in realtà, non ha conseguenze dannose per l'organismo.

Si collega con la policitemia la quistione, fin qui non risoluta, della possibile esistenza di una *pletora vera*, cioè se nell'organismo sia possibile la produzione di eritrociti oltre i limiti normali.

Per *oligocitemia* intendiamo unicamente una diminuzione numerica dei corpuscoli rossi, in rapporto alla solita unità di volume, senza altre modificazioni per parte di questi elementi cellulari, i quali conservano inalterate tutte le loro proprietà funzionali.

La oligocitemia si può provocare sperimentalmente, sia con la diluizione del sangue, sia distruggendo direttamente gli eritrociti con sostanze eterogenee innocue per il plasma, sia ancora per altre vie.

Dopo una emorragia si ha l'oligocitemia, perchè il sangue viene prontamente diluito dai liquidi dei tessuti e dalla linfa che in maggior copia a lui affluiscono.

La ragione di questo fenomeno non è chiara: certo vi entrano in giuoco quei meccanismi regolatori che tendono a mantenere costante la composizione morfologica, chimica e osmotica del sangue.

Il parassitismo vegetale ed animale (emoparassiti) può determinare l'oligocitemia in quanto che certi parassiti si annidano nei corpuscoli rossi e li distruggono.

Certe condizioni di vita antigienica (mancanza d'aria pura, di moto, di nutrizione) possono pure produrre l'oligocitemia, e a questo proposito ci sembra inesplicabile il fatto che, nella inanizione prolungata, Luciani non trovò, per quanto ci consti, oligocitemia.

Alcuni veleni (piombo, arsenico, fosforo), alcuni prodotti bacterici (tossine), e i processi di autointossicazione, dipendenti da neoplasmi, determinano anche distruzioni di corpuscoli rossi e una conseguente oligocitemia.

Anche talvolta nelle clorosi, nell'anemia perniciosa, e in altre cosidette malattie del sangue si trova una diminuzione di eritrociti nell'unità di volume.

In alcuni casi di oligocitemie si trovarono qualche volta solamente 300.000-280.000 eritrociti in 1 mm.^{3}.

Gli eritrociti oppongono una varia *resistenza all'azione degli agenti esterni.*

La emoglobina è legata al protoplasma dei corpuscoli rossi in un modo relativamente stabile tantochè essa, in condizioni fisiologiche, non diffonde nel plasma. Se però la pressione osmotica del liquido in cui si trovano i corpuscoli rossi diminuisce, allora si ha la fuoriuscita della emoglobina da queste cellule.

Ponendo corpuscoli rossi della stessa specie, in soluzioni di varia concentrazione, si può determinare la soluzione di minima concentrazione nella quale non avviene la diffusione della emoglobina, ed allora si dice che questa soluzione è *isotonica* [1]) con quei corpuscoli rossi.

Dal grado della concentrazione di una soluzione isotonica si può avere una certa misura della *resistenza* dei corpuscoli rossi, in quanto che più i corpuscoli rossi sono resistenti, meno facilmente si deformano e lasciano sfuggire l'emoglobina per la diminuzione della pressione osmotica dell'ambiente in cui essi si trovano.

Negli esami comparativi del sangue si debbono usare delle soluzioni del medesimo sale, poichè i differenti sali si comportano diversamente di fronte agli eritrociti. È parimenti ben diversa l'azione che manifestano le soluzioni sui corpuscoli rossi nelle varie specie animali. Per l'esame della resistenza degli eritrociti verso agenti esterni, vi sono parecchi metodi di ricerca (Landois, Hamburger, Laker, Maragliano).

I dati sulla resistenza dei corpuscoli rossi del sangue umano in condizioni patologiche non sono nè abbondanti, nè molto concludenti.

Limbeck, Maragliano ed altri si occuparono di questo argomento e trovarono che nella sifilide, nella tubercolosi, nella cirrosi epatica, nelle ustioni, gli eritrociti sono meno resistenti. Nell'itterizia quei corpuscoli che sono ben conservati dimostrano una forte resistenza.

II. — *Sul contenuto emoglobinico del sangue, negli stati patologici.*

L'*emoglobina* (*emoglobulina, emocristallina*), che dà il colore al sangue, ed è contenuta negli eritrociti, è una combinazione proteica contenente ferro (sostanza proteica 96 %, emocromogeno 4 %), la cui funzione biologica

[1]) ἴσος = eguale; τόνος = tensione.

risiede nella sua proprietà portatrice d'ossigeno all'organismo. Non è noto in qual modo essa sia fissata allo stroma del corpuscolo rosso.

Nella corrente sanguigna l'emoglobina si presenta in combinazione con l'ossigeno (ossiemoglobina) accanto a quella priva di ossigeno (emoglobina ridotta). I cristalli dell'ossiemoglobina si trovano anche in certi tessuti quali tavolette rombiche. In 100 gr. di sangue umano si trovano, in condizioni fisiologiche, 14 gr. di emoglobina. È ignoto dove e come si formi l'emoglobina nell'organismo.

L'emoglobina trovasi sensibilmente diminuita — *oligocromemia* — in molte forme di *oligocitemia*. Però non sempre vi è una proporzione diretta tra la diminuzione numerica degli eritrociti nella unità di volume e la diminuzione della emoglobina.

La oligocromemia è stata principalmente studiata nella *clorosi*[1]).

La *clorosi* è una malattia che comunemente si considera tra le anemie primarie. Essa si presenta nella pubertà e si caratterizza per un complesso di fenomeni funzionali da parte degli organi della circolazione o della digestione, senza che vi si riscontrino comunemente alterazioni anatomopatologiche.

La clorosi spesso, ma non sempre, è congiunta alla oligocitemia, ma una diminuzione della emoglobina si trova anche in altre anemie, che non presentano i fenomeni della clorosi.

Nei casi più gravi di clorosi l'emoglobina è ridotta ad un quarto della quantità normale.

Si ignora la causa della clorosi. Non si è mai riusciti a provocarla sperimentalmente o per lo meno non si riprodusse un quadro identico a quello che si osserva nell'uomo. Vi sono dei *veleni del sangue* (cloruri, nitrito amilico, pirodina, iodio, bromo, terpentina, etere, acido osmico, ferrocianuro di potassio, ecc.) che alterano l'emoglobina e la convertono in *metaemoglobina*, ma nè queste alterazioni, nè quelle che si provocano mediante altre sostanze o in seguito all'estirpazione della milza si possono paragonare con la clorosi.

Anche nella *anemia primaria* semplice si ha talvolta oltre la oligocitemia la *oligocromemia*, ed altre alterazioni degli elementi formati del sangue.

Nella *anemia perniciosa progressiva* (Biermer) si ha una diminuzione della emoglobina, che è relativamente minore della diminuzione numerica degli eritrociti.

Non è questa però la sola anomalia nella costituzione del sangue, osservata in questa malattia, nella quale, oltre la distruzione degli eritrociti, havvi un deposito di pigmento ematogeno (*siderosi*) in vari organi ghiandolari importanti.

---

[1]) *χλωρός* = verde pallido.

Nella lipomatosi generale, nello scorbuto, nella sifilide e in alcune altre malattie infettive croniche, inoltre in alcune anemie secondarie d'origine parassitaria si trovò una diminuzione della sostanza colorante del sangue.

Poche ed incomplete sono le osservazioni sul supposto aumento del contenuto emoglobinico del sangue.

B. — I globuli bianchi del sangue (leucociti).

I. — *La funzione dei leucociti nell'organismo. Le alterazioni nella loro struttura e costituzione.*

Gli studi sui globuli bianchi del sangue dominarono, per un periodo di tempo, il campo della patologia (Cohnheim), e anche adesso presentano un grande interesse per il patologo.

È certo che la *funzione normale dei leucociti nell'organismo* è molteplice e complessa, e numerose sono state le ipotesi formulate intorno a queste cellule così importanti, che, secondo alcuni, prendono anche una parte principale nell'attività nutritiva e di rigenerazione di tutto l'organismo (Ziegler, Marchand, Grawitz).

La presenza dei leucociti non è limitata al solo sistema vasale. Con la loro spiccata mobilità penetrano nei tessuti e vi prendono parte attiva in non pochi processi fisiologici e patologici della vita, ciò che appunto vedremo in seguito, trattando della infiammazione.

Tralasciamo, perchè in generale ben noti, i dati sulla struttura e sulle proprietà dei corpuscoli bianchi normali del sangue, sulla loro formazione embrionaria e sulla loro continua formazione anche nell'organismo adulto.

Ricordiamo unicamente che, durante la vita estrauterina, sono le ghiandole linfatiche, quelle che riproducono i *linfociti mononucleari*, i quali pare si trasformino nel sangue circolante in forme *polinucleate* (Löwit).

Le nostre conoscenze sulla composizione chimica dei leucociti sono abbastanza progredite. Le ricerche più attendibili sono quelle del Lilienfeld sui linfociti delle ghiandole linfatiche, dalle quali ottenne due *globuline*. Dal nucleo dei linfociti ricavò il *nucleoistone*, che si scompone, trattato colla barite o con acido cloridrico allungato o coll'acqua bollente, in una *nucleina* (*leuco-nucleina*) e in una *albumosa*. Altre sostanze e grasso e glicogene si trovarono nei linfociti (Lilienfeld).

Riguardo ad una classificazione delle diverse specie di leucociti, diremo che essa fu tentata da vari autori secondo criteri di forma e di struttura, secondo il loro luogo d'origine (Virchow, Eichhorn), perchè i piccoli leucociti mononucleari provengono dalle ghiandole linfatiche, quelli grandi pure mononucleari dalla milza (Virchow), o secondo la struttura del nucleo (Löwit) (grandi e piccoli mononucleati, nucleati polimorfi e polinucleati), o secondo i caratteri morfologici complessivi (Hayem), o secondo il principio

della loro affinità, specialmente del loro citoplasma granulare, per certe sostanze coloranti (Ehrlich) (colori d'anilina, neutri, acidi, basici o mescolanze di vari colori).

Nessuna di queste classazioni può stare a sè isolatamente, nemmeno quella dell'Ehrlich, che per un tempo fu molto accetta.

Si distinguono ora generalmente nel sangue dell'uomo i seguenti tipi di leucociti (v. Limbeck).

1. — *Cellule eosinofile.*

Le *cellule eosinofile* hanno varia struttura e volume. Il nucleo è, per lo più, polimorfo. Hanno in comune la proprietà di contenere nel loro corpo cellulare granuli di varia dimensione, che si colorano con *colori acidi* (eosina).

A questi granuli sono talvolta frammisti i granuli *amfofili*, che si tingono tanto con l'eosina che con un colore basico (bleu di metilene).

Questi granuli dovrebbero essere il prodotto di un'attività specifica secretoria (Ehrlich), sono costituiti da una sostanza proteica (Weiss) e contengono ferro (Barker).

Le cellule eosinofile dovrebbero avere una cospicua importanza nel ricambio materiale, quindi la loro diminuzione o il loro aumento numerico ha un grande significato.

In molti *stati patologici* si trovò un aumento o una diminuzione delle cellule eosinofile, le quali nel sangue normale dell'adulto oscillano fra il 0.67-11 per cento di tutti i leucociti del sangue (Zappert).

Da tutte le ricerche numerosissime sulla presenza delle cellule eosinofile nel sangue sembra risultare che nell'asma bronchiale aumentino regolarmente di numero, e diminuiscano nella polmonite cruposa (Limbeck).

2. — *Cellule neutrofile.*

Le *cellule neutrofile* rappresentano la maggioranza dei leucociti del sangue normale.

Il loro volume e la forma del loro nucleo o dei nuclei è molto oscillante. Molti leucociti hanno un volume di poco superiore a quello di un eritrocito, e sono per lo più polinucleati (nuclei polimorfi) o presentano un nucleo strozzato in uno o più punti (forme di passaggio).

Il corpo cellulare è finamente granuloso. Globuli neutrofili sono pure i linfociti grandi e piccoli.

Le cellule bianche neutrofile si trovano abbondanti nel sangue in casi di leucocitosi e di leucemia e nel pus.

La *proprietà fagocitaria* sembra manifesta nelle forme polinucleate e in quelle di passaggio. In questi corpuscoli si trovano incorporati i detriti dei corpuscoli rossi, i granuli di pigmento, ed elementi eterogenei, che provengono dal difuori.

3. — *Cellule basofile.*

Le *cellule basofile* sono piccole, non più grandi di un eritrocito, con un nucleo rotondo, e posseggono nel loro citoplasma granuli relativamente grossi. Non sembrano costanti nel sangue normale (Ehrlich, Limbeck); sono invece in numero scarso nel sangue dei leucemici.

Inoltre nel sangue di leucemici si videro le cosidette *mastzellen*, le quali si avvicinano, per la loro forma, alle forme di passaggio o a quelle polinucleate, e le *cellule midollari* — che hanno origine nel midollo osseo — grandi, con un grande nucleo, che occupa tutto il corpo cellulare.

II. — *Alterazioni numeriche dei leucociti.*

Nel sangue normale si trovano in media, in una persona normale (discretamente nutrita), che non sia nè a digiuno nè nel periodo proprio della digestione, circa 8000-9000 leucociti per mm³. Queste cifre possono sensibilmente oscillare per varie circostanze anche fisiologiche. La grande mobilità di queste cellule, la loro sensibilità all'azione di certe sostanze (chemiotassi positiva e negativa) le fa numerose uscire dai vasi sanguigni o rientrare in quelli; e circostanze patologiche (edema, infiammazione) possono determinare un aumento o una diminuzione dei leucociti nel sangue.

L'*aumento* dei corpuscoli bianchi del sangue in una unità di volume (1 mm³.) dicesi *leucocitosi* o *iperleucocitosi*, la loro diminuzione *aleucocitosi* o *leucopenia* (Löwit).

Quest'ultima alterazione è poco studiata. Si vuole che nella malaria, nel digiuno (Luciani), nella inanizione, in prolungate gravi suppurazioni, talvolta nel tifo addominale il sangue contenga un numero di leucociti inferiore al normale. Si vuole (Löwit) che certe sostanze (nucleo-proteidi) bacteriche, le emialbumose, i peptoni e l'acido nucleinico possano determinare la leucopenia.

1. — *La leucocitosi.*

Per *leucocitosi* s'intende un aumento numerico temporaneo dei leucociti, relativamente all'unità di volume del sangue, cagionato da molteplici influssi.

Sono i leucociti neutrofili polinucleati quelli, che specialmente contribuiscono a questo fenomeno.

Si è già detto che vi sono sostanze che esplicano effetti di chemiotassi positiva o negativa sui leucociti.

Dalle recenti accurate ricerche di Goldscheider e Jakob sembra probabile che la iperleucocitosi provenga da un abbondante trasporto dei leucociti dal loro posto d'origine nel sangue circolante.

v. Limbeck distingue le seguenti forme di leucocitosi: *fisiologica*, *patologica*, e la *medicamentosa*.

La *leucocitosi fisiologica* si presenta nell'uomo, che stette per un periodo più o meno lungo a *digiuno*, dopo un pasto abbondante (Limbeck). Fra gli alimenti, sono quelli che contengono sostanze proteiche che cagionano l'aumento dei leucociti nel sangue (Pohl, Reinert, Rieder ed altri).

Anche durante la *gravidanza* si riscontrò la leucocitosi in donne sane, ma la genesi di questo avvenimento non trovò fin ora una soddisfacente soluzione.

L'idea di Virchow che questa leucocitosi dipenda da una dilatazione dei vasi linfatici e da un ingrossamento delle ghiandole linfatiche intorno all'utero gravido non sembra accettabile, poichè spesso aumentano di volume le ghiandole linfatiche di varie ed estese regioni del corpo, senza il contemporaneo intervento della leucocitosi.

Anche nei neonati, nei primi mesi dopo la nascita, si ha una leucocitosi, cioè un numero di leucociti superiore a quello che si trova verso la fine del primo anno di vita: prevalgono i leucociti polinucleati.

La *leucocitosi patologica*, che si riconosce per l'aumento numerico in 1 mm^3. di sangue dei leucociti (neutrofili, polinucleati), è comune a molte *malattie da infezione* nel periodo febbrile e specialmente in quelle in cui si hanno, nei tessuti, fatti di essudazione. Limbeck anzi ammette l'esistenza di un rapporto diretto fra formazione dell'essudato e leucocitosi; dove non esiste essudazione non vi è leucocitosi.

Sono i prodotti bacterici, tanto le tossine che i nucleoproteidi, quelli che esercitano sui leucociti un'azione chemiotattica positiva e provocano la leucocitosi in discorso, la quale talvolta si prolunga oltre il periodo febbrile.

La leucocitosi si ha: nella polmonite cruposa, nelle infezioni flogistiche delle membrane sierose da cocchi piogeni, nel reumatismo acuto, nell'infezione difterica, nel vaiuolo grave, nel tifo addominale, ma soltanto quando vi siano complicazioni (suppurazioni, polmonite), nella tubercolosi cronica (infezione mista da piogeni), nella risipola, nella scarlattina (anche dopo cessati i fenomeni dell'infezione), nel colera asiatico (stadio algido), e in alcune altre malattie parassitarie.

Talvolta negli ammalati affetti *da neoplasie maligne* (carcinoma, sarcoma) si ha una leucocitosi, che nel linfo-osteo e melanosarcoma assume spesso proporzioni considerevoli (50,000-80,000 leucociti in 1 $mm.^3$). Se questi neoplasmi fossero realmente cagionati, come si tende ad ammettere, da parassiti, la genesi della leucocitosi sarebbe facilmente spiegabile anche in questi casi.

La *leucocitosi postemorragica* è stata provocata anche sperimentalmente in seguito al salasso.

In conseguenza della emorragia il sangue si diluisce e vi affluiscono abbondanti i leucociti dalla linfa e dai liquidi dei tessuti.

Leucocitosi da medicamenti. — Una serie di sostanze, assai differenti tra loro per costituzione, provocano una leucocitosi.

Alcune tinture alcooliche, olii eterei, alcuni alcaloidi, introdotti nelle vie digerenti, determinano questo fenomeno (Pohl).

Löwit dimostrò che la emialbumosa, il peptone, la pepsina, l'acido nucleinico, la nucleina, l'estratto di sanguisughe, la piocianina, la tubercolina, il curaro, l'acido urico, sono causa da prima di una diminuzione, poi di un forte aumento dei leucociti nel sangue.

Estratti di milza, di timo, di midollo osseo, iniettati sotto la pelle, ebbero il medesimo effetto (Goldscheider e Jakob), così pure infine molte sostanze irritanti o caustiche per i tessuti.

Un aumento numerico dei leucociti del sangue si ha nella leucemia.

2. — *Leucemia* (*Virchow*), *Leucocitemia* (*Bennett*), *Linfomatosi linfoemica* (*Türk*).

In questa malattia, che per lo più ha un decorso cronico, si ha, contemporaneamente a determinate alterazioni dell'apparato linfatico del corpo, una leggera diminuzione degli eritrociti e un enorme aumento numerico dei leucociti. Quest'ultimo fenomeno è costante e permanente, contrariamente a quello che avviene nella semplice leucocitosi.

La leucemia, creduta prima del 1845 una forma di piemia, venne illustrata appunto in quell'anno da Virchow, il quale la considerò come una malattia primitiva della milza e delle ghiandole linfatiche, dalle cui alterazioni dipenderebbero quelle degli elementi corpuscolari del sangue.

Virchow distinse una *splenoemia* (leucemia lienale) e una *linfoemia* (leucemia linfatica); nella prima forma appaiono nel sangue circolante grossi linfociti, nella seconda microlinfociti oriundi dalle ghiandole linfatiche.

Queste osservazioni di Virchow sul sangue leucemico, da lui iniziate e poi proseguite da altri (Mosler, Klebs, ecc.), vennero meglio illustrate e precisate col sorgere dei nuovi metodi (Ehrlich) microchimici, e allora si determinò esattamente l'origine di quei grandi linfociti che, secondo il Virchow, avrebbero origine dalla milza; si trovò invece che essi provengono dal midollo osseo, e quindi tale forma di leucemia ebbe il nome di *mieloemia* o *leucemia midollare*. Spesso si presentano *forme miste di leucemia*, in cui sono comprese nelle alterazioni la milza e le ghiandole linfatiche ed anche il midollo osseo.

Nella leucemia si hanno persino 500,000 leucociti in 1 mm³. Anche le qualità dei leucociti sono diverse nelle varie forme di leucemia.

Nel sangue di malati di *leucemia lienale-midollare* si riscontrano (vedi fig. 140, 141 e 142):

a) linfociti con protoplasma finamente granuloso a uno o più nuclei;

b) cellule grandi con grande nucleo e con un corpo cellulare contenenti grossi granuli; queste cellule sono identiche alle cosidette cellule eosinofile dell'Ehrlich;

c) altri leucociti più grandi con un grande nucleo povero di cromatina. Questi elementi, descritti dal Mosler e da lui trovati anche nel midollo osseo dei leucemici e simili alle cellule midollari del Cornil, non sono mai pre-

Fig. 140. — Due *leucociti* grandi mononucleari, con granuli eosinofili. Nel preparato originale la colorazione è stata fatta con il liquido triacido d'Ehrlich, i granuli del corpo cellulari rossastri. Ingr. 800 d.

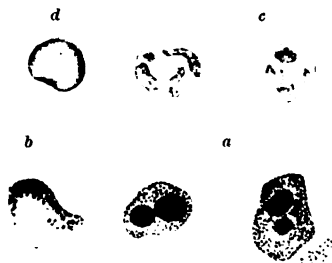



Fig. 141. — *Leucociti* da un caso di *leucemia mista*.
a, leucociti polinucleati: i granuli della cellula si colorano in rosso coll'eosina (cellule eosinofile): b, cellule mononucleari (basofile), i granuli si colorano in bleu con il bleu di metilene: c, leucociti polinucleati: d, cellule midollari con granuli basofili (bleu). Colorazione del preparato originale con l'eosina e il bleu di metilene (ingr. 800 d.).

senti nel sangue normale e si distinguono anche per mancanza di movimento ameboide, che tutti gli altri leucociti posseggono.

Secondo alcuni (I. Weiss, Neusser ed altri) questi elementi, si ritrovano, se anche scarsi di numero, in altre malattie di natura diversa dalla leucemia;

d) linfociti mononucleati basofili e neutrofili;

e) forme di passaggio tra queste diverse specie di corpuscoli bianchi.

Non tutte le varie forme di leucociti compartecipano egualmente all'aumento numerico nella leucemia lienale-midollare. Spesso prevalgono le forme mononucleate — 84 per cento (Löwit) —, le rimanenti sono forme di passaggio o polinucleate. Riguardo alle varie forme granulari si può dire che gli elementi eosinofili sono sempre aumentati in numero assolutamente, e relativamente agli altri, la maggioranza però è costituita dalle cellule neutrofile, mentre le basofile sono assai scarse.

Nel sangue leucemico, e precisamente nei casi di leucemia lienale midollare, non è raro il caso di osservare delle *cellule in mitosi*, e fra queste il Löwit afferma che vi sono anche degli eritroblasti.

Finalmente è degna di nota la presenza di *eritrociti nucleati* e di quei cristalli ottaedrici che presero il nome di cristalli di Charcot e Leyden.

La *natura della leucemia* è ancora molto oscura. Ci si domanda: l'aumento numerico dei leucociti nel sangue dipende da una aumentata produzione o da una diminuzione di quei processi distruttivi a cui queste cellule vanno soggette, durante tutta la vita fisiologica di un individuo? Inoltre le alterazioni degli organi precedono quelle del sangue o viceversa?

Virchow ancor oggi ammette che la leucemia non sia una vera malattia del sangue; le anomalie che in questo si presentano dipendono, secondo lui,

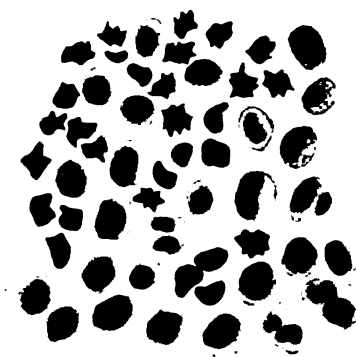



Fig. 142. — Sangue di un malato deceduto per *leucemia linfatica*. Leucociti in prevalenza mononucleati. Eritrociti a forma irregolare. Ingr. 700.

dalle alterazioni dell'apparato linfatico e sono le alterazioni primitive degli organi ematopoietici che cagionano la diminuzione nella formazione degli eritrociti, e l'aumento di produzione dei leucociti.

Non tutti i patologi seguono la dottrina di Virchow, al quale si associarono però altri patologi autorevoli quali il Neumann, che illustrò la compartecipazione del midollo osseo a processo leucemico, il Mosler, il Ponfick, l'Ehrlich, il H. F. Müller e il Wertheim.

Biesiadecki opina, seguendo l'ipotesi di Virchow, che i leucociti diano origine agli eritrociti, che nel sangue circolante dei leucemici siano sì numerosi i leucociti, non già perchè essi provengano in maggior numero dagli organi ematopoietici, ma bensì per una impedita trasformazione dei corpuscoli bianchi in corpuscoli rossi nel sangue circolante stesso. Il Löwit, in base alla sua teoria sulla formazione del sangue, che veramente adesso non incontra più gran favore, si oppone, a questa ipotesi di Virchow, la quale più recentemente trovò un nuovo sostenitore nel Wertheim, che ammette che nella leucemia si tratti di una aumentata produzione di cellule madri entro gli organi ematopoietici, che la loro trasformazione in leucociti ed eritrociti non avvenga poi in modo normale, ma si producano più cellule bianche che rosse. Altre ipotesi ancora vennero formulate su questo argomento

(H. F. Müller), ma crediamo inutile riferirle, giacchè neppure esse servono a decidere la questione.

La leucemia si presenta anche in persone che soffrirono di scorbuto, di sifilide, di tubercolosi e di altre malattie infettive, ma non è possibile stabilire un nesso causale tra queste malattie pregresse o in corso e la leucemia.

La etiologia della leucemia è ignota fin'ora, e nemmeno recentissime ricerche (Löwit), che tenderebbero a dimostrare la derivazione della leucemia da cause parassitarie (amebe), sono fin'ora molto attendibili. Non sembra nemmeno che sia giustificabile paragonare il processo leucemico alla neoplasia maligna (Bard, Gilbert).

Quanto si è detto fin'ora vale principalmente per la leucemia lienale-midollare, mentre le nostre conoscenze sulla forma pura di *leucemia linfatica* sono ancor meno precise. In quest'ultima malattia prevalgono assolutamente, fra gli elementi cellulari del sangue, i linfociti piccoli mononucleari (Limbeck, Müller), spesso con granulazioni basofile; poche sono le cellule con nuclei polimorfi e rari gli elementi eosinofili. Non si osservano cellule in mitosi nel sangue circolante. Anche il numero degli eritrociti è diminuito nella leucemia linfatica.

I casi di pura leucemia linfatica sono rari; qualora si presentino si affaccia tutte le volte il problema, se effettivamente trattasi di vera leucemia, poichè in questi casi, il reperto ematologico non è punto diverso da quello che si osserva talvolta nella *linfosarcomatosi manifesta* (Limbeck, Palma ed altri).

Anzi di recente Türk espresse l'opinione che la cosidetta leucemia linfatica abbia affinità genetica colla cosidetta pseudoleucemia e colla linfosarcomatosi, e raccoglie tutte queste forme morbose sotto il nome di *linfomatosi*, perciò chiama la leucemia linfatica *linfomatosi linfoemica.*

È quindi talvòlta assai difficile stabilire, in base alle condizioni del sangue, se l'aumento dei leucociti stia ad indicare una leucemia od una semplice leucocitosi, e a tale fine non possono servire nemmeno i rapporti numerici fra eritrociti e leucociti, come da qualcuno (Huss) fu affermato.

Si è detto che si tratta di leucemia quando questi rapporti oscillino tra 1 : 50 e 1 : 20, ma è stato constatato anche che nella semplice leucocitosi da carcinoma si trova non raramente il rapporto fra leucociti ed eritrociti di 1 : 50.

Altre particolarità del sangue leucemico sono: il suo contenuto di una grande quantità di lecitina (Salkowski); coagula lentamente (Freund).

Negli ultimi anni vennero descritti casi mortali di leucemia acuta o acutissima, con un decorso di poche settimane.

Il reperto ematologico in questi malati è certamente quello della leucemia, però nell'insieme queste forme abbisognano di più particolareggiata illustrazione (Kossler, A. Fraenkel, Limbeck, Askanagy).

Se intorno al quadro nosologico della leucemia vi è un soddisfacente accordo di vedute, altrettanto non si può dire per un altro gruppo di malattie, le quali presentano un diverso decorso e svariate alterazioni anatomiche e che tuttavia dal punto di vista clinico si raccolgono sotto il nome collettivo di *pseudoleucemie* (Cohnheim).

3. — *Le pseudoleucemie.*

Queste forme morbose sono:

Malattia del Hodking (1823); *Anemia linfatica* (Wilks); *Cachexie sans leucémie*; *Adenie* (Trousseau); *Anemia splenica* (Griesinger); *Linfosarcoma maligno* (Langhans); *Linfoma maligno* (Billroth).

Fu il Cohnheim il primo a descrivere una alterazione degli organi ematopoietici simile per i suoi caratteri anatomici alla forma lienale-linfatica di leucemia, ma senza che il sangue presentasse le tipiche alterazioni numeriche e di struttura dei leucociti. In seguito si usò il nome di pseudoleucemia per una quantità di alterazioni di natura iperplastica delle ghiandole linfatiche e della milza, caratterizzate soltanto dal fatto, che non si trovano ai punti malati sensibili alterazioni del sangue circolante (Billroth, Fränkel ed altri).

Si compresero con questo nome di pseudoleucemia anche dei veri tumori, delle neoformazioni infettive (tubercolosi, sifilide), infiammazioni delle ghiandole linfatiche e anche certi stati morbosi, che non sono altro se non l'espressione di uno stadio iniziale della vera leucemia (Mosler, Roth).

È naturale quindi che i reperti ematologici che si riferiscono a questi casi siano ben diversi.

Sarebbe opportuno quindi eliminare interamente dalla patologia il termine pseudoleucemia, che non corrisponde ad un principio morboso unitario.

Secondo Türk è necessario distinguere le neoformazioni iperplastiche di origine infettiva e le gangliari, linfomatosi sarcomatosa (che consiste in un vero e proprio sarcoma delle ghiandole linfatiche), dalla semplice linfomatosi o iperplasia dei gangli linfatici.

Türk divide le linfomatosi in linfomatosi *parziale*, *universale* e *distruente* (che si avvicina alla sarcomatosi).

Nelle due prime forme mancano alterazioni dei leucociti nel sangue.

Nella forma distruttiva si ha leucocitosi con cellule polinucleate neutrofile.

Nelle linfosarcomatosi si hanno normoblasti, mieloblasti e poichilocitosi.

C. — Le piastrine del sangue.

Le *piastrine del sangue* (Bizzozero), ematoblasti di Hayem, la cui presenza nel sangue circolante dei mammiferi è stata dimostrata da Bizzozero, sono il terzo elemento morfologico costituente il sangue nòrmale.

Le piastrine si presentano nel sangue come dischi sottili, scolorati, a superficie parallele, più di rado a forma di lente. Talvolta hanno forma ovale; il loro diametro è di $1/3$ inferiore a quello delle emazie. Il loro numero sta in rapporto ai globuli rossi come 1 : 2,500. Esse circolano frammiste agli altri elementi del sangue. Si alterano facilmente, conglutinandosi insieme per ogni insulto meccanico che le colpisca.
La *preesistenza* di queste piastrine nel sangue normale venne negata con argomenti indiretti sperimentali, principalmente dal Löwit, ma Bizzozero dimostrò la loro presenza nel sangue circolante di un'ala di pipistrello. Anche di recente il Petrone nega recisamente la reale esistenza delle piastrine nel sangue e le crede un prodotto artificiale; la loro comparsa sarebbe dovuta all'azione emolitica dei liquidi in cui il sangue si raccoglie, e poichè egli ammette che le emazie posseggano nuclei, dice che le piastrine non sono che nuclei di corpuscoli rossi vecchi e distrutti.

Tuttavia la maggior parte dei patologi ammettono oggi la esistenza delle piastrine, come elementi cellulari del sangue a sè; però a questi elementi furono date differenti interpretazioni.

Sul valore morfologico delle piastrine regna ancor oggi una sensibile controversia.

Trascurando l'opinione del Hayem, che chiama le piastrine ematoblasti e le crede forma di passaggio agli eritrociti (vedi gli studi sugli animali anemizzati), ricordiamo che, mentre Bizzozero afferma sconosciuta la loro importanza fisiologica, Wlassow vuole ch'esse siano il prodotto di disfacimento degli eritrociti: a questa ipotesi si oppone il Sacerdotti. Un'altra opinione è quella del Lilienfeld, che fa derivare le piastrine dal nucleo dei leucociti formati dalla combinazione di un'albuminoide negativa e di nucleina (vedi le opposte ricerche di Löwit sulla reazione del fosforo). Altre ricerche fatte con lo scopo di spiegare il valore morfologico delle piastrine vennero intraprese da Afanassiew, Fusari ed altri.

Riassumendo le varie opinioni in proposito risulta che, secondo Bizzozero, la funzione fisiologica delle piastrine preesistenti nel sangue è sconosciuta; secondo Hayem, Afanassiew, Fusari ed altri le piastrine sono elementi destinati a trasformarsi in globuli rossi; secondo altri osservatori il terzo elemento del sangue sarebbe un derivato della disgregazione dei leucociti.

Alle piastrine del sangue si attribuisce una funzione nella *coagulazione del sangue*.

Bizzozero affermò — dopo aver scoperto che le piastrine formano uno dei costituenti principali del trombo bianco — che le piastrine sono il punto di partenza della coagulazione del sangue.

Esse rappresenterebbero dei centri d'irradiazione della coagulazione, avrebbero in questo processo la parte che dallo Schmidt era stata attribuita ai leucociti. La formazione dei filamenti di fibrina nella coagulazione del sangue dovrebbe procedere di pari passo con la conglutinazione delle piastrine.

Di questa opinione non sono Eberth e Schimmelbusch, i quali contestano recisamente una tale dipendenza fra i filamenti di fibrina e qualsiasi elemento figurato del sangue. La deposizione della fibrina sarebbe da interpretarsi come un processo di cristallizzazione.

Che le piastrine compartecipino alla coagulazione del sangue è difficile negare, dal momento che il sangue, privato delle piastrine, si dimostra incoagulabile (Bizzozero).

Appunti bibliografici.

Per lo studio della patologia generale degli *elementi cellulari del sangue* sarà utile consultare i libri e le monografie seguenti, oltre i trattati di fisiologia e di patologia già più volte ricordati.

HAYEM, *Recherches sur l'anatomie normale et patholog. du sang*, Paris, 1878. — *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889.

BIZZOZERO, *Manuale di microscopia clinica*, Milano, ult. ed. it.

v. LIMBECK, *Allg. Pathologie des Blutes*, Ergebnisse der spez. Path. u. Morph. u. Physiologie, Wiesbaden, 1896. — *Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes*, Jena, 1896 (ed. ted.) (contiene la letteratura e i metodi di ricerca).

MÜLLER, *Centralblatt für Allg. Path.*, 1892 (metodi di ricerca nell'esame del sangue).

GRAWITZ, *Patologia clinica del sangue* (ediz. tedesca), 1896 (ottimo libro, con indirizzo clinico, e corredato da molte figure).

HALLIBURTON, *Lehrbuch der chemischen Physiol. u. Pathologie*, Heidelberg, 1892. È un libro utilissimo, con una esposizione precisa dei metodi e dei dati di fatto.

GILBERT, *Pathologie du sang*, Traité de médecine, t. II, Paris, 1892.

LÖWIT, *Pathologie des Blutes u. der Lymphe*, Jena, 1892.

BOTTAZZI, *Chimica fisiologica*, Milano, 1899 (contiene una ricca raccolta bibliografica e i metodi più recenti d'analisi del sangue, oltre altri dati sulla chimica del sangue).

LUKIANOW, *Allg. Pathologie des Gefässsystems*, Leipzig, 1894.

LAMBLING, *Le sang*, Encycl. chim. de Fremy, tom. IX, Paris, 1895 (utile riassunto, ricco di bibliografie).

SCHAEFER, *The blood* (il sangue), Schäfer Textbook of Physiol., London, 1897 (comprende la letteratura sino al 1897).

v. JAKSCH, *Ueber die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen*, Zeitschr. f. klin. Med., Vol. 23. — *Wiener Med. Blätter*, 1893 (tratta in generale della composizione del sangue negli stati normali e patologici).

ENGEL, *Leitfaden zur klin. Untersuchung des Blutes*, Berlino (ottima guida per le ricerche sul sangue), 1898.

La letteratura sui leucociti del sangue normale e patologico è enorme: essa si trova ricordata nelle pubblicazioni d'indole generale più sopra stampate.

Rammentiamo ancora:

EHRLICH, *Farbenanalitische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*, Berlino, 1895.

LÖWIT, vari lavori pubblicati nei *Beiträge von Ziegler* dal 1891 (Vol. X) in poi.

Un lavoro riassuntivo recente ed utile è la monografia del TRAMBUSTI, *Leucociti, leucocitosi, leucocitemia*, Milano, 1897.

Sull'*azione difensiva dei leucociti* si legga: JAKOB, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1897.

PAPPENHEIM, *Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblose Blutzellen zu einander*, Virchow's Archiv, Vol. 159-160 (ricerche recenti sui rapporti reciproci fra i vari leucociti del sangue).

JOAS, *Ueber entzündliche Leukocytose*, Ziegler's Beiträge, Vol. X.

CARO, *Leucocytose, etc.*, Zeitschr. f. klin. Med., 1899.

KUEHNAU, *Leucocytose* (in rapporto al ricambio materiale), Zeitschr. f. klin. Med., 1895.

RICHTER, medesimo argomento, Zeitschr. f. klin. Med., 1895.

Fra i numerosi lavori che si pubblicarono in questi ultimi anni sulla *leucemia, pseudoleucemia*, ecc. (vedi il testo) ricordiamo:

RIESS, *Leukämie*, Encykel. Jahrbücher, Vol. I, 1891 (quivi è ampiamente ricordata la letteratura).

EBSTEIN, *Ueber die acute Leukämie u. Pseudoleukämie*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Vol. 44.

LEYDEN, *Leucemia acutissima*, Inaug. Diss., Berlino, 1890.

EICHHORST, *Leucemia acuta*, Virchow's Archiv, Vol. 130.

KAST, *Pathologie d. Leukämie*, Zeitschr. f. klin. Med., 1895.

KOLISCH und BURIAU, *Leukämie*, Zeitschr. f. klin. Med., 1896.

KUEHNAU und WEISS, *Leucemia, leucocitosi, etc.*, Zeitschr. f. klin. Med., 1897.

JOLLES, *Pseudoleucemia*, Zetschr. f. klin. Med., 1898.

LÖWIT, *Beiträge von Ziegler*, 1900 (sull'etiologia della leucemia e polemica con TÜRK).

TÜRK, *Pseudoleukämie und Lymphosarkomatose* (si trova la letteratura), Wiener klin. Woch, 1899.

In quasi tutte le pubblicazioni speciali ora ricordate si troveranno dei dati particolareggiati su tutti gli argomenti accennati in questo capitolo.

Nel *Centralblatt f. Allg. Pathologie*, 1892, N. 5, l'OPPEL riferisce i risultati delle ricerche, e le opinioni, di oltre cento osservatori, che si occuparono dell'origine e della struttura degli eritrociti e dei leucociti e d'altri argomenti, che riguardano questi *elementi cellulari del sangue*. Ivi sono ricordate le pubblicazioni fino al 1892 di BIZZOZERO, di BIZZOZERO e SALVIOLI, di BIZZOZERO e TORRE, di FOÀ e SALVIOLI, di FOÀ, di MOSSO e di altri italiani.

Intorno agli *eritrociti* veggasi inoltre:

REINERT, *Die Zahlung der Blutkörperchen, etc.*, Leipzig, 1891 (sull'importanza della numerazione degli elementi morfologici del sangue).

HAMBURGER, *Virchow's Archiv*, 1895 (modificazioni di forma degli eritrociti).

GRAM, *Fortschritte der Medizin*, Vol. II (sul volume degli eritrociti in condizioni patologiche).

Sulla *resistenza degli eritrociti* agli agenti esterni:

MARAGLIANO, *Atti del Congresso internaz. di Roma*, 1891.

HAMBURGER, *Arch. f. Phys.*, 1892.

BLEIBTREU, *Pflüger's Arch.*, Vol. LIV.

VIOLA, *Gazzetta degli ospedali*, 1892.

BIERNACKI, *Zeitschr. Phys. Chemie*, Vol. XIX.

MANCA, *Lo Sperimentale*, 1895.

KOEPPE, *Archiv f. Phys.*, 1895 (pressione osmotica).

Bottazzi, *Gazzetta degli ospedali*, 1895 (metabolismo nei globuli rossi). — *Lo Sperimentale*, 1895.

Bottazzi e **Ducceschi**, *Archiv. ital. de Biologie*, Torino, XXVI.

Manca, *Atti dell'Istituto veneto di scienze*, 1897.

Sulla *pressione osmotica* e sulla *permeabilità* degli *eritrociti* si consultino le ricerche del **Hamburger** dal 1886 al 1890, pubblicate nell'*Archivio* di *Du Bois-Reymond* (*Phys. Abth.*) e *Zeitschrift f. Biologie*, 1890.

Hedin, *Der Hamatokrit.*, Skand. Arch., Vol. 2. — *Pflüger's Arch.*, 1897 (permeabilità degli eritrociti).

Koeppe, *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1895.

Gryns, *Ueber die Einfluss gelöster Stoffe auf die rothen Blutzellen, in Verbindung mit der Osmose und Diffusion*, Pflüger's Archiv, Vol. 63, 1896.

Eykmann, *Ueber Permeabilität der Blutkörperchen*, Pflügers's Arch., Vol. 68, 1897.

Max Oker-Blom, *Arch. f. Physiologie*, 1900 (la permeabilità degli eritrociti per diverse sostanze e la conducibilità elettrica).

Sul *contenuto emoglobinico del sangue* si consulti:

Bohr, *Centralblatt f. Physiologie*, 1890.

Malassez, *Comptes rendus*, t. 85.

Moriez, *La chlorose*, Thèse de Paris, 1880.

Hosslin, *Münchner med. Woch.*, 1890 (Clorosi).

Luzet, *La chlorose*, Paris, 1892 (si trova una estesa letteratura sull'argomento).

Birch-Hirschfeld, *Centralbl. f. allg. Pathologie*, 1892.

Heller, *Sul contenuto emoglobinico nell'uomo sano*, Zeitschr. f. klin. Med., 1895.

Petrone, *Natura del sangue clorotico*, Catania, 1900.

Vedi inoltre i *Rendiconti degli atti dei congressi tedeschi di medicina interna*, in cui si trovano dei dati importanti sul contenuto emoglobinico del sangue in varie forme di anemia.

Intorno alle *piastrine*:

Hayem, *Récherches sur l'évolution des hematies dans le sang, etc.*, Arch. de Phys. norm. et patholog., Vol. I.

Le numerose ricerche di **Bizzozero** e dei suoi allievi sugli elementi morfologici del sangue, e quelle sulle piastrine si trovano pubblicate o nell'*Archivio per le scienze mediche*, o nel *Giornale dell'Accademia di Torino*, o negli *Atti dell'Accademia delle scienze di Torino*, o nel *Centralblatt f. med. Wissenschaften*, dal 1880 in poi. Vedi inoltre **Bizzozero**, *Microscopia clinica*. — *Di un nuovo elemento morfologico del sangue dei mammiferi e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione*. 1882. — *Virchow's Archiv*, Bd. XC. — *Gazzetta degli ospedali*, 1884, N. 57. — *Ueber die Blutplättchen*, Internat. Beiträge zur wissensch. Medizin R. Virchow, Berlino. 1891.

Löwit, *Fortschritte d. Medizin*, 1885 (sulle piastrine). — *Ergebnisse der allg. Path.*, 1895-1898. — *Ziegler's Beiträge*, 1899-1900.

Intorno al *valore morfologico* delle piastrine, vedi:

Afanassiew, *Deutsch. Archiv f. klin. Medizin*, 1884.

Fusari, *Archivio per le scienze mediche*, Vol. X.

Sacerdotti, *Archivio per le scienze mediche*, 1892-93. — *Globuli rossi e piastrine*, Giornale R. Accad. di Torino, 1900.

Lilienfeld, *Archiv f. Anat. u. Phys.*, Phys.-Abth., 1892.

Löwit, *Studien zur Physiol. u. Path.*, Jena, 1892.

Lavdowsky, *Zeitschr. f. wiss. Mikrosk.*, 1893.

Wlassow, *Ziegler's Beiträge*, 1894.

Scheyer, *Zeitschr. f. Anat. Heilkunde*, 1896.

Maximow, *Arch. f. Anat. und Entwickelungsgeschichte*, Anat. Abth., 1899.

Sulla compartecipazione delle *piastrine* alla *coagulazione del sangue*:

Eberth und **Schimmelbusch**, *Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden*, Stuttgart, 1888.

Bizzozero, *Sur les plaquettes du sang des Mammifères*, Archiv. ital. de Biologie, 1891.

Drebin, *Arch. f. Anat. und Phys.*, 1893.

Petrone, *Sulla coagulazione del sangue*, Morgagni, 1897. — *Sul valore reale degli ematoblasti, ecc.*, Catania, 1899, Tipografia C. Galàtola (si trovano ricordate tutte le pubblicazioni dell'Autore sugli elementi cellulari del sangue e sul trombo bianco artificiale).

CAPITOLO XII.

Alterazioni nella costituzione chimico-fisica del plasma sanguigno.

Alterazioni nella proprietà di coagulare. — Alterazioni nella reazione e nel peso specifico del plasma. — Alcuni costituenti anormali del plasma sanguigno e suo potere glicolitico. — La pressione osmotica e la conducibilità elettrica del plasma negli stati patologici.

Per *plasma* si intende il liquido, che serve di veicolo agli elementi cellulari del sangue.

Esso è una soluzione acquosa di varie sostanze proteiche e di sali inorganici.

Dopo la precipitazione della fibrina (coagulazione), il plasma, privato così di alcuni dei suoi componenti proteici, prende il nome di *siero*.

Le *alterazioni patologiche del plasma sanguigno* hanno specialmente in questi ultimi anni richiamato l'attenzione dei patologi, e le nozioni in proposito sono assai progredite, di pari passo con gli altri studi ematologici, e con il formarsi delle dottrine sull'immunità.

A. — Alterazioni nella proprietà di coagulare.

Tra le alterazioni del plasma sono assai importanti a considerarsi quelle che si riferiscono alla sua *proprietà di coagulare*, e a questo proposito non possiamo esimerci dal riassumere brevemente la *teoria principale* sull'argomento.

Le teorie sulla coagulazione, che si sono succedute fino da quando Hewson (1772) e Andrew Buchnamm (1838) descrissero i fatti fondamentali di questo processo, sono molto numerose, complesse e spesso assai differenti tra loro. Non potendo farne una storia completa, ci riserbiamo di citare i fatti principali, che prendono parte in questo processo e che furono

descritti da differenti autori, per poi finalmente riassumerne l'importanza e il valore con l'esporre la *teoria di Schaeffer*, che è la più moderna e la più completa.

Uno dei fatti più importanti di questa proprietà, stabilito con osservazioni microscopiche e chimiche, è quello della compartecipazione degli elementi cellulari del sangue. Già Schmidt affermò, che la *coagulazione* va considerata come un *processo di natura fermentativa*, che il fermento attivo (*fibrinfermento*) deriva dai leucociti. Questa osservazione ricevette una dimostrazione sperimentale per opera del Mantegazza. Il fibrinfermento deriverebbe, secondo Lilienfeld, dal citoplasma, secondo Löwit, dal nucleo dei *leucociti*.

Dopo la scoperta delle *piastrine* (Bizzozero) si attribuì a questi elementi, piuttosto che ai leucociti, la parte principale nel processo della coagulazione. Queste idee ebbero origine dagli studi microscopici sulla formazione dei trombi, poichè si vide accumularsi le piastrine in corrispondenza di lesioni delle pareti vasali, ove i trombi vanno formandosi, e si osservarono intimi rapporti tra questi elementi e i filamenti di fibrina.

Per alcuni le piastrine non sono che prodotti di disgregazione dei leucociti (Lilienfeld ammette che siano nuclei di leucociti distrutti), ed allora, conseguentemente, è soltanto ai leucociti che spetta una parte importante nel processo della coagulazione.

Più recentemente è stato dimostrato che un altro elemento indispensabile per la coagulazione è la *presenza di sali di Ca* (secondo Ringer e Lainsburg agiscono analogamente, sebbene siano meno attivi, anche i sali di Ba e St).

Infatti Green dimostrò che togliendo al sangue, per mezzo della dialisi, tutti i sali di Ca la coagulazione più non avveniva. Lo stesso risultato si ha precipitando il calcio contenuto nel sangue per mezzo dell'acido ossalico (Arthus e Pages) o di fluoruri o di saponi alcalini (Munk), ovvero modificando lo stato del Ca stesso per mezzo di acido nitrico o di citrato trisodico (Sabbatani). In ogni caso, restituendo il Ca al sangue riappare la capacità di coagulare.

Ancor più recentemente è stata dimostrata l'influenza che certi *nucleoproteidi* (Pekelharing) esercitano su liquidi fibrinogenici determinandone immediatamente la coagulazione, purchè siano presenti sali di calcio. Questi nucleoproteidi (a cui non si sa ancora se si debbano ascrivere proprietà specifiche) si trovano in molte cellule dell'organismo, e furono estratti dal timo, dal testicolo e da altre ghiandole.

Passiamo adesso alla *teoria sulla coagulazione*, premettendo che l'idea fondamentale in essa contenuta è quella stessa che Schmidt annunciò molti anni or sono, che cioè si tratti di un processo di natura fermentativa. Secondo Schaeffer si può ammettere che:

1.° La coagulazione del sangue, cioè la trasformazione del fibrinogeno in fibrina, avviene sotto l'influenza di un fermento, che ricevette il nome di *trombina*.

2.° Questo enzima si forma per una reazione ignota (secondo Pekel-

haring si tratta di una vera combinazione) di un nucleoproteide — *protrombina* — con atomi di Ca.

3.° La *protrombina* esiste in varie cellule dell'organismo e principalmente nei leucociti (e forse anche nelle piastrine). Allorchè si libera da questi, e si combina con sali di calcio, sorge l'enzima, e la coagulazione diviene possibile.

4.° In alcune condizioni la formazione del nucleoproteide è impedita o è impedita la sua reazione con i sali di Ca, e allora il *sangue* diviene *incoagulabile*.

Le *variazioni nella coagulabilità del sangue* vanno dunque attribuite alla presenza o no del nucleoproteide, alla sua capacità o no di combinarsi con i sali di calcio e finalmente anche ad altre condizioni fisiche fra le quali, in special modo, sono da considerarsi lo stato di movimento o di riposo in cui il sangue può trovarsi, e la temperatura. Riguardo a quest'ultima diremo come le basse temperature (0° o sotto 0°) rallentano assai il processo di coagulazione.

La *coagulazione del sangue si presenta più lenta* nei vasi del cadavere o fuori dell'organismo in una serie di malattie infettive acute (morbillo, scarlattina, vaiuolo), e la quantità di fibrina in questo sangue è inferiore a 2.5 per mille, cifra che corrisponderebbe, all'incirca, alla media normale.

In altre malattie infettive, come nella polmonite, si ha invece un sensibile aumento della fibrina, fino a 9.10 per mille (Halliburton).

Quando la coagulazione si compie molto lentamente, gli eritrociti hanno allora l'opportunità di cadere tutti nel fondo del vaso in cui si è raccolto il sangue, e alla superficie di questo si forma una pellicola giallognola o grigio-rosea, la quale in altri tempi chiamavasi *crosta inflammatoria*, e si affermava essere caratteristica per il sangue di persone affette da infiammazioni.

Ora sappiamo che questa crosta non è patognomonica per l'infiammazione, ma si presenta in differenti malattie.

Una serie di ricerche fisiologiche hanno dimostrato che esistono condizioni circolatorie e sostanze chimiche, anche fra quelle che si formano nel corpo stesso, capaci di sopprimere o rallentare la coagulabilità del sangue, nel sangue circolante.

Queste sostanze sono: il peptone ($^1/_2$ gr. per 1 chilogr. del peso del corpo) (Fano), le sostanze simili alle nucleine (citoglobine) ricavate dalla milza, dalle glandole linfatiche, dai leucuciti, dal fegato (S. Schmidt e Demm), alcuni fermenti (Albertoni e Salvioli), l'anidride carbonica (nell'asfissia), l'infuso di testa di sanguisughe, i veleni dei serpenti e la sostanza tossica del siero di sangue d'anguilla (Mosso). Anche la nutrizione, come pure il passaggio del sangue attraverso gli organi addominali (fegato, intestino), in-

fluiscono sul grado di coagulabilità del sangue, poichè probabilmente in questi organi il sangue viene rifornito dalle sostanze, che servono a costituire la fibrina.

Talvolta il plasma presenta una più rapida proprietà di coagulare, senza che di necessità sia aumentata la sua fibrina, ed allora si parla di *inopessia* [1]).

La questione che riguarda la possibilità di un aumento, *iperinosi*, o di una diminuzione, *iponosi*, della quantità di fibrina nel plasma sanguigno è molto controversa, fino al punto da negarsi l'evento di una costante iponosi in alcuno stato morboso (Gorup-Besanez, Hammarsten).

Si afferma da qualcuno che l'*iperinosi* è frequente nel morbo di Bright, nel carcinoma, nella tubercolosi incipiente; l'*iponosi* nelle suppurazioni, nella malaria, nella sifilide ed in altre malattie contagiose.

B. — Alterazioni nella reazione, nel peso specifico del plasma.

La *reazione del sangue* è negli animali a sangue caldo, in condizioni fisiologiche, debolmente alcalina, ed è variabile in condizioni fisiologiche (v. Limbeck) e tanto più in vari stati patologici.

L'*alcalinità del sangue* si trova *diminuita* nella leucemia, nelle anemie primitive e secondarie, nel coma diabetico, nella uremia, nelle autointossicazioni di origine gastro-intestinale e d'altra natura (Albertoni), in molte malattie infettive accompagnate da febbre.

Per spiegare questa diminuzione si tende ad ammettere che prodotti acidi, elaborati dall'organismo malato, si versino nel sangue, e ciò in base alle osservazioni di Rumpf sugli avvelenamenti con acidi.

Sperimentalmente si riesce a far diminuire il grado di alcalinità del sangue con sostanze tossiche o no, che provochino la distruzione degli eritrociti. È probabile che la lecitina, che in tali casi si rende libera, si decomponga e si sviluppino prodotti acidi (Kraus). Il pirogallolo, l'etere, la glicerina possono determinare la diminuzione nella alcalinità del plasma sanguigno.

Dati interessanti su questo argomento si trovano nel trattato di v. Limbeck, l. c.

Il *peso specifico del sangue nell'uomo* è 1060 (1057-1066) in media; della donna 1051-1055. Il peso specifico varia normalmente secondo l'età e la nutrizione.

Sul peso specifico del sangue nei vari stati morbosi si hanno numerosi dati, che riguardano specialmente le infezioni acute e croniche (tubercolosi), le nefriti parenchimatose ed interstiziali, le affezioni della mucosa intestinale; ma da tutte queste osservazioni è impossibile per ora trarre delle deduzioni d'indole generale.

---

[1]) ἡ ἴς, ἰνός = fibrina; ἡ πῆξ = coagulazione.

C. — Alcuni costituenti anormali del plasma sanguigno e suo potere glicolitico.

Nel sangue, in condizioni patologiche, si presentano, talvolta, oltre i costituenti normali (emoglobina, sieroglobulina, siero-albumina, una sostanza simile alla globulina degli eritrociti), *alcune altre sostanze proteiche.* Così vennero trovate qualche volta nel sangue di persone affette da leucemia, da sarcomatosi, da carcinoma, piccole quantità di peptone e albumose (Ludwig, Freund, Obermayer, Jaksch, Devoto ed altri).

Inoltre vi si possono trovare, quali componenti anormali, altre sostanze azotate, come grande quantità d'urea (uremia); l'*acido urico* nei febbricitanti, e' l'*uricacidemia* (Jaksch) si ha nei sofferenti di dispnea, nei gottosi; l'*ammoniaca* nelle intossicazioni e nelle malattie infettive, e le basi allossuriche, la *xantina, l'ipoxantina* (Jaksch) si trovano nella uricacidemia (per maggiori particolari, vedi: Vol. II. Autointossicazioni).

Le *sostanze minerali* nel sangue e specialmente nel plasma variano, di qualità e quantità, in alcuni stati patologici.

Tra i *sali preesistenti* nel plasma normale prende il primo posto il Cl Na, che costituisce nel sangue umano il 60-90 % delle ceneri totali; in proporzione del 1 % circa delle ceneri totali si trova il Cl K. Dopo i cloruri vanno notati i carbonati, i fosfati, i solfati (Halliburton). Nelle malattie di natura infiammatoria sembrano diminuire i componenti salini del sangue, mentre aumenterebbero nelle malattie esantematiche, nel tifo e nella malaria (Gautier, Gorup-Besanez).

L'importanza del *cloruro di sodio* nell'economia del corpo è ben nota. Introducendo nell'organismo una grande quantità di questo sale, l'eccesso viene eliminato per le vie renali (Levi), mentre il sangue mantiene il suo quantitativo normale (C. Voit, Samuel, Nothnagel). Nello stato febbrile l'eliminazione del Cl Na è diminuita, ma il sangue ne contiene circa la quantità normale (4 ‰). In una serie di malattie, di varia origine, questa quantità è diminuita sensibilmente (Gautier).

Il *fosfato di potassio* è un importante costituente degli eritrociti, e perciò pare che le variazioni quantitative di questo sale nel chimo abbiano un'influenza sulla formazione degli eritrociti. I fosfati di calcio e di magnesio del sangue sono fattori importanti per lo sviluppo delle ossa, e la loro scarsità nel sangue non è senza influsso nello sviluppo di alcune malattie delle ossa (rachitide).

Nel sangue (siero) esistono piccole quantità di *grassi neutri* (0, 2-1 %) (palmitina, stearina, oleina); altri grassi vi si trovano sotto la forma di sa-

poni (0.2 e 0.6 %) (Halliburton, Hoppe-Seyler), od anche acidi grassi in combinazione eterea con la colesterina (eteri colesterinici). Questi ultimi eteri aumentano nella inanizione (Huertle).

Il quantitativo dei grassi aumenta nel sangue (*lipemia*) di persone che si nutrono con abbondanti grassi, ciò che sembra predisporre alla obesità; aumenta negli alcoolisti, nel digiuno (nel quale stato il grasso giunge al sangue dai vari depositi del corpo, e così serve per la nutrizione dei tessuti), e talvolta in altre condizioni morbose croniche (tubercolosi, malaria, nella leucemia, nella nefrite, nell'avvelenamento per anidride carbonica).

Anche l'*acetone* (*acetonemia*) e l'*acido diacetacetico* vennero trovati, in piccole dosi, nel sangue di malati con fenomeni di cachessia (coma diabetico, carcinoma, ecc.) (vedi Autointossicazioni).

Fra gli *idrati di carbonio del sangue* è il destrosio quello che spesso si trova nel plasma del sangue, in quantità superiore al normale, quantità che per l'uomo è di circa 0,12 per cento.

Mentre il contenuto del sangue in destrosio è pressochè eguale in tutti i territori vasali, si ha un aumento nel sangue della vena portale, durante il periodo in cui avviene l'assorbimento di idrati di carbonio dall'intestino.

Sembra che l'attività muscolare diminuisca la quantità fisiologica dello zucchero nel plasma (Seegen, Chauveaux, Cavazzani). Non sembra dimostrato che anche gli elementi morfologici del sangue contengano dello zucchero.

Se la quantità di destrosio contenuta nel sangue eccede il 0,25 %, esso viene eliminato per le vie orinarie.

Lo zucchero si trova nel sangue (*glicosemia*) in quantità anormale, oltre che nel *diabete mellito*, e nella *glicosuria transitoria*, nei carcinomatosi (cachessia) (vedi Malattie del ricambio); l'interpretazione data all'origine di questo fenomeno non è soddisfacente.

È noto che in seguito all'estirpazione totale del pancreas cresce il quantitativo di destrosio nel sangue (Mering e Minkowski, De Dominicis ed altri), si ha il *diabete pancreatico*. Questo fatto viene spiegato dal Lepine e dal Barral, mediante l'intervento di un *fermento* detto *glicolitico*, prodotto dal pancreas e riversatosi nel sangue.

L'azione di questo fermento verrebbe a mancare quando negli animali (cani) si abbia estirpato il pancreas. Il *potere glicolitico* del sangue è nel diabetico minore che nell'uomo sano.

Le osservazioni sperimentali del Lepine ebbero autorevoli conferme, ma la sua teoria non sostenne la critica sperimentale (Minkowski, Seegen e Arthus).

Un aumento dello zucchero nel sangue si ha, *in via transitoria*, in seguito alla lesione (puntura) del quarto ventricolo, o di altra parte del sistema

nervoso centrale e del plesso celiaco, o talvolta per avvelenamento (curaro, cloroformio, etere, morfina, cocaina, acido prussico ed altri veleni).

Anche il *glicogeno* si trova nel sangue e pare depositato nei leucociti. Questo idrato di carbonio è abbondante nella leucocitosi che accompagna alcune malattie infettive, specialmente quelle con fenomeni inflammatori (Livierato), dopo l'estirpazione del plesso celiaco (Trambusti), e in alcuni stati di cachessia (Czerny).

Il sangue contiene un fermento — *emodiastasi* — che è capace di convertire l'amido e il glicogeno in zucchero. Il sangue dei vari territori vascolari contiene quantità variabili di emodiastasi; più abbondante che altrove si trova questo fermento nel sangue portale, ed in assai minor quantità in quello delle vene sopraepatiche, delle giugulari, della carotide (Cavazzani). Le ricerche (Castellino, Pracca) sul potere diastasico del sangue in vari stati morbosi non sono numerose nè concludenti, ma anch'esse lasciano credere che il fermento diastasico abbia sede nei leucociti del sangue.

Nel sangue si trovano in vari stati morbosi i componenti della *bile* — *colemia* — nel qual caso si scoprono nel siero i pigmenti e gli acidi biliari. I sali biliari distruggono facilmente gli eritrociti.

Sulle *sostanze tossiche* — ptomaine, leucomaine, tossine, ecc. — che sono contenute nel sangue in vari stati morbosi di natura infettiva tossica, e sui parassiti stessi del sangue, si tratterà in altra parte di questo libro (Vol. II).

D. — La pressione osmotica e la conducibilità elettrica del plasma negli stati patologici.

Le proprietà fisico-chimiche del sangue e di altri liquidi organici, che dal sangue stesso derivano, sono state oggetto di studi recentissimi, i quali hanno acquistato e vanno sempre più acquistando un'importanza speciale tanto nel campo della fisiologia che in quello della patologia generale.

Noi prenderemo qui brevemente in rassegna alcune di queste *proprietà fisico-chimiche*, e cioè la *pressione osmotica* e la *conducibilità elettrica.*

La *pressione osmotica* del sangue e di altri liquidi organici è la risultante delle pressioni osmotiche parziali delle tre categorie di sostanze che vi si trovano disciolte.

Fra queste, è di gran lunga maggiore quella dovuta agli *elettroliti* (cloruri e carbonati), poi viene quella di varie sostanze azotate non colloidi, e finalmente la minore è dovuta alle proteine; quest'ultima non supera, secondo le ricerche più recenti, i 6 millimetri di Hg.

La pressione osmotica totale dei liquidi organici si determina assai facil

mente con il *metodo crioscopico* [1]), che consiste nella determinazione del punto di congelamento, poichè questo valore è approssimativamente proporzionale alla quantità di molecole (di qualunque natura esse siano), che si trovano nell'unità di volume della soluzione.

Riguardo al siero di sangue dei diversi animali ricordiamo le ricerche di Fano e Bottazzi, i quali trovarono che nei mammiferi la pressione osmotica del plasma è presso a poco eguale per tutti. Il Dreser, e poco più tardi il Winter, stabilivano poi, dopo aver determinato le pressioni osmotiche dei liquidi dell'organismo, la legge della *equimolecolarità* di essi. Infatti la linfa, il liquido cerebrospinale, il latte, hanno un punto di congelamento quasi eguale a quello del sangue, sono cioè *isotonici* con esso.

Altri liquidi secretivi hanno invece pressioni osmotiche che differiscono assai da quelle del sangue. Si chiamano questi liquidi *anisotonici* rispetto al sangue, hanno una origine secretoria, e provengono da ghiandole a cui sono affidati i poteri di regolazione, per riguardo alla costituzione del sangue.

Oltre questi fatti un altro ne è stato stabilito, che ha una maggiore importanza, ed è quello che si può enunciare con la legge della *costanza della pressione osmotica del sangue*, la qual legge vale solo per gli organismi superiori.

Come vi sono animali a temperatura costante ed animali in cui la temperatura varia con quella dell'ambiente, così vi sono animali in cui il sangue tende a mantenere costante la sua pressione osmotica qualunque sia l'ambiente in cui vivono (vertebrati sino ai pesci cartilaginei), ed animali in cui la pressione osmotica varia con quella dell'ambiente (invertebrati e pesci cartilaginei). Questi risultati si devono principalmente al Bottazzi.

E come negli animali a temperatura costante esistono meccanismi di regolazione mediante i quali tale costanza è possibile, così esistono *meccanismi di regolazione per la pressione osmotica*, e questi vanno ricercati specialmente nelle ghiandole a cui è affidato l'assorbimento dei liquidi e la eliminazione dell'acqua e dei prodotti del ricambio materiale. Tra questi organi i principali sono i reni, le ghiandole sudorifere, e l'intestino.

Mayer dimostrò di recente che le *variazioni della tensione osmotica*, in seguito alle iniezioni di soluzioni ipertoniche e isotoniche nel sangue, esercitano un'azione vasomotrice. L'eccitamento prodotto dalle concentrazioni molecolari anormali del sangue viene trasmesso, mediante i nervi vasosensitivi, ad un centro situato nel bulbo, che presiede ai movimenti vascolari della pressione osmotica del sangue.

[1]) κρύος = freddo di gelo.

Ciò premesso si comprende subito come processi patologici, che colpiscono questi organi, abbiano per conseguenza variazioni più o meno considerevoli della pressione osmotica del sangue, ciò che può aver spessissimo effetti assai gravi sull'organismo, giacchè per tali variazioni si rompono gli equilibri osmotici tra il sangue e gli altri liquidi organici e tra questi e gli elementi cellulari, e conseguentemente entrano in giuoco forze considerevoli, che possono interferire con lo svolgimento di molte funzioni e possono alterare la struttura e la composizione degli elementi anatomici più delicati.

Si debbono al Korányi numerose ricerche sulle *variazioni della pressione osmotica del sangue e della orina in diversi stati morbosi.*

La pressione osmotica del sangue umano normale corrisponde a $\Delta = 0,56$, indicando con Δ l'abbassamento del punto di congelazione che per l'acqua è 0^{o}.

Essa è *minore del normale* nelle anemie (clorosi, anemia di origine tubercolare e cachettica) e in malattie febbrili, che non siano accompagnate da alterazioni considerevoli delle funzioni respiratorie. Invece la pressione osmotica del sangue sale, al di sopra della norma, in tutte quelle malattie in cui si producono lesioni dei reni e della funzione respiratoria. Nei vizi cardiaci si hanno pure turbamenti della pressione osmotica, che in generale dipendono da una diminuzione di cloruri.

La *conducibilità elettrica* del plasma e del siero è un'altra proprietà fisico-chimica, che pure è stata oggetto di studi molto importanti, fra i quali ricorderemo quelli di Roth, di Tangli Bugaisky e di Oker-Blom.

È noto che, secondo le ipotesi di Anhius e Van't Hoff, la conducibilità elettrica di una soluzione dipende dal numero delle molecole dissociate. Nel sangue esistono, come si è detto, considerevoli proporzioni di elettroliti, il cui grado di dissociazione sarebbe assai importante di determinare.

Però non è possibile conseguire questo direttamente, perocchè la conduttibilità è assai diminuita per la presenza di sostanze colloidi e di corpuscoli rossi, i quali sono da considerarsi come assolutamente non conducenti (Oker-Blom).

Dalle ricerche di Roth sembra risultare che il sangue, oltre ad avere una concentrazione molecolare presso a poco costante, tende a mantenere costante anche il numero delle molecole dissociate. Anche in questo caso è la funzione orinaria che serve da meccanismo di regolazione.

Nell'orina normale dell'uomo le molecole elettroliticamente dissociate formano una frazione approssimativamente costante dell'intiera concentrazione molecolare, e rispettivamente nella medesima il rapporto delle molecole organiche (non conduttrici) alle inorganiche (elettroliti) è approssimativamente costante.

In diversi stati morbosi muta nel sangue e nell'orina la quantità delle molecole dissociate assolutamente e relativamente ai non elettroliti.

Tutte queste ricerche, sebbene per ora non abbiano dato risultati molto

considerevoli nel campo della patologia, hanno assunto però una nuova strada di indagini, che possono essere straordinariamente feconde, se condotte con grande esattezza di tecnica e con perfetta conoscenza delle leggi e dei metodi che si riferiscono alla fisico-chimica.

Appunti bibliografici.

Sulla *coagulazione del sangue* ci dobbiamo limitare a ricordare che nel LIMBECK, *Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes*, Jena, 1896, da pag. 197 a 200, vi sono oltre 200 citazioni bibliografiche sull'argomento, e che nella *Chimica fisiologica* del BOTTAZZI, Milano 1899, si trovano riassunte le recenti pubblicazioni sulla coagulazione del sangue e principalmente quelle italiane. Ricordiamo inoltre:

HALLIBURTON, *Lehrbuch d. Phys. u. Pathol. Chemie*, 1892-93.
SALVIOLI, *Archivio per le scienze mediche*, 1895.
PETRONE, *Sulla coagulazione del sangue*, Milano, 1897.
PFEIFFER, *Fibringehalt d. Menschenblutes*, Zeitschr. f. klin. Med., 1897.
Si consultino le annate dello *Sperimentale*, Firenze (sezione biologica) dal 1897 al 1900.

Sulla *reazione del sangue* vedi i seguenti recenti lavori, che raccolgono quasi tutta la letteratura:

BIERNACKI, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1896 (coagulazione ed alcalescenze in condizioni morbose).
WINTERBERG, *Ibidem*, 1898 (considera anche il contenuto d'ammoniaca nel sangue normale e patologico).
CARO, *Leukocytose u. Alkalescenz des Blutes*, Zeitschr. f. klin. Med., 1899.
STRAUSS, *Ibidem*, 1899 (tratta ampiamente della reazione del sangue negli stati patologici).
BRANDENBURG, *Ibidem*, 1899 (alcali del sangue).

Sul *peso specifico*:

HAMMERSCHLAG, *Zeitschr. f. klin. Med.*, Vol. XX.
SCHERRINGTON, *Journal of Phys.*. Vol. XIV.

Sugli *idrati di carbonio* nel plasma:

ABELES, *Mediz. Jahrbücher*, Wien, 1875.
OTTO, *Pflüger's Archiv*, Vol. XXXV.
TRINKLER, *Centralbl. f. d. med. Wissenschaft.*, 1890.

Sul *contenuto minerale*:

LOEW, *Münchner med. Woch.*, 1892.
HAMMARSTEN, *Lehrbuch der Phys. Chemie*, 1892.
Vedi gli *Ergebnisse der allg. Path.*, Wiesbaden, 1895-1898.

ulla presenza dei *grassi* nel sangue:

WAGNER, *Dissert. Inaug.*, Jena, 1896.
SCHULTZ, *Pflüger's Archiv*, Vol. LXV.

Sulla *bile* nel plasma:

Bericht über die Verhandlung des XI Congresses, Leipzig, 1892.
KOBERT, *Arbeiten d. Pharmakol. Inst. zu Dorpat*, Vol. VII.

Vedi inoltre i capitoli che trattano dell'uremia e delle malattie del ricambio materiale e specialmente delle autointossicazioni (vol. II della presente pubblicazione).

Sulle *proprietà fisico-chimiche* del sangue e di altri liquidi organici si consulti:

BOTTAZZI, *Chimica fisiologica*, Vol. II, pag. 196. Milano, 1899.

KORÀNYI, *Physiol. und klin. Untersuchungen über den osmotischen Druck*, Zeitschr. f. klin. Med., 1897-98 (contiene tutta la letteratura sull'argomento, dai primi lavori del HAMBURGER (1886) sull'isotonia, fino agli ultimi del KOVÀCY, 1896).

RÒTH, *Virchow's Archiv*, Vol. 154, 1898.

COHNHEIM, *Zeitschrift f. Biologie*, 1899.

OKER-BLOM, *Thierische Säfte und Gewebe in physikalischer-chemischer Beziehung*, Pflüger Archiv f. Physiologie, 1899-1900.

MAYER A., *Compt. rend. de la Société de Biologie*, 1900, N. 15, 20.

PARTE V.

Patologia generale del sistema linfatico

CAPITOLO I.

Considerazioni generali sul sistema linfatico, sulla composizione e circolazione della linfa e sul meccanismo di formazione della linfa.

Alla patologia del sangue, e specialmente a quella del plasma sanguigno, deve necessariamente far seguito quella della linfa e della circolazione linfatica, poichè con la mediazione della linfa, che è il *vero ambiente interno* in cui vivono gli elementi dei tessuti, si compiono gli *scambi nutritivi*.

L'importanza del sistema linfatico è grandissima per l'organismo. A questo sistema appartengono: i vasi linfatici, i follicoli ed i gangli linfatici e tutto un sistema di lacune o di spazi interstiziali diffuso ovunque nel corpo, ma in special modo nei tessuti ricchi di tessuto connettivo lasso.

Senza entrare in particolari che riguardano l'origine e la struttura morfologica del sistema linfatico [1]), ricordiamo che i *vasi linfatici* formano un ricchissimo sistema di canali, i quali decorrono in un letto di tessuto connettivo e si riuniscono gradatamente in vasi maggiori, che nell'uomo e nei vertebrati superiori confluiscono in due tronchi principali: il *dutto toracico*, che sbocca nella *vena succlavia sinistra*, e il *tronco linfatico destro*, che sbocca nella vena *succlavia destra*.

Fanno capo al tronco linfatico destro i vasi linfatici della parte destra del capo e del collo, del braccio e del polmone destro, del lato destro del torace e del cuore e di una parte della superficie superiore del fegato; fanno capo al dutto toracico tutti gli altri vasi linfatici, compresi i vasi chiliferi dell'intestino.

---

[1]) Si consultino in proposito i trattati di anatomia e quelli di fisiologia, e in particolar modo il recentissimo *Trattato di fisiologia dell'uomo* del Luciani, nel quale il sistema linfatico trova un'ampia esposizione.

I vasi linfatici hanno struttura non molto diversa da quella delle vene, e sono anch'essi forniti di valvole; anastomizzandosi tra loro formano dei *plessi linfatici*; altre volte, lungo il loro decorso, entrano in speciali rapporti con i *gangli linfatici*.

Oltre i vasi vi sono i *capillari linfatici*, che hanno struttura più semplice dei primi; pur essi si anastomizzano tra loro, formando un complicato reticolo (*rete linfatica*). Quest'ultima comunica largamente coi vasi linfatici.

In alcune regioni del corpo (nel parenchima del fegato, nel tessuto osseo e nel sistema nervoso centrale) i più piccoli vasi sanguigni sono inviluppati da *guaine linfatiche perivascolari*.

Oltre i capillari esistono degli *spazi linfatici parenchimali*, i quali non hanno, come i primi, una parete propria.

Questi spazi linfatici formano un tessuto labirintico di lacune, di forma e dimensione molto diversa, e si trovano anche colà dove non esistono vasi sanguigni (cornea, cartilagini). Questi spazi linfatici sono in libera comunicazione coi vasi capillari linfatici.

I vasi linfatici e così i capillari comunicano anche liberamente con le cavità sierose del peritoneo, della pleura, del pericardio, della vaginale dei testicoli, della camera dell'occhio, degli spazi sottoaracnoidei, ecc.

Queste cavità di varia ampiezza, che normalmente contengono liquido linfatico, si trovano rispetto al sistema dei vasi linfatici nello stesso rapporto dei minuti spazi linfatici parenchimali.

Rimandiamo per maggiori particolari su questo argomento fisiologico alle ricerche più antiche del Mascagni, e a quelle di Recklinghausen, Ludwig e Schweigger e Seidel, Dogiel, Ranvier ed altri. Per quello che riguarda i cosidetti stomi linfatici si consultino le pubblicazioni del Ranvier.

Fra la cavità peritoneale e la rete capillare linfatica del centro frenico sono state descritte delle sicure e dirette comunicazioni, le quali esistono certamente anche nelle altre cavità sierose. E a conferma stanno i canaletti di comunicazione tra i linfatici della pleura parietale ed il cavo pleurale (Bizzozero e Salvioli).

La rete linfatica delle mucose bronchiali e nasali è molto probabilmente in comunicazione con la parte libera della mucosa mediante pori o canaletti (Klein, Nothnagel).

Nel *sistema linfatico* scorre un liquido detto *linfa*, il quale sembra che abbia una triplice provenienza, e perciò si distingue la linfa: in *linfa del sangue*, *linfa dei tessuti* e *linfa dell'apparato digerente* o *chilo*.

Il sangue versa, per mezzo della rete capillare sanguigna dei tessuti, nel sistema lacunare i materiali occorrenti alla nutrizione delle cellule, e questo liquido è la linfa del sangue.

La linfa dei tessuti contiene i prodotti anabolici e catabolici delle cellule; infine gli alimenti introdotti e modificati nell'apparato gastroenterico formano il *chilo*, che viene regolarmente assorbito dalle radici linfatiche dei villi intestinali.

La *linfa* del sangue e dei tessuti che di continuo si forma ed entra nel sistema lacunare linfatico è quella che, ora più che altro, prenderemo in esame.

Si può raccogliere la linfa, a scopo di studio, dai grandi vasi linfatici.

La sua *composizione chimica* e la *costituzione morfologica* degli elementi cellulari che contiene, ci appaiono, in questi casi, omogenee: invece è certo che la linfa che proviene dai vari organi ha una composizione chimica e caratteri molto diversi, essendo ciascun organo o tessuto il centro di processi sintetici (anabolici) o analitici (catabolici) specifici.

La *linfa* raccolta dal *dutto toracico* del cane è liquida, acquosa, del peso specifico di 1012-1022, di reazione alcalina, leggermente opalescente, ha molti caratteri del plasma sanguigno; ha un coefficiente di viscosità minore del plasma, onde può circolare nelle lacune, nei vasi capillari, ecc., con maggior facilità.

La sua *pressione osmotica* è di poco superiore a quella del sangue. Coagula lentamente. Piccole quantità di peptone ne impediscono la coagulazione nei vasi.

Gli *elementi cellulari* contenuti nella linfa sono i leucociti. In generale si tratta di cellule piccole (5 a 10 μ) e giovani; pochi sono gli eritrociti. La linfa è quasi priva di ossigeno disciolto.

Il *plasma della linfa* contiene, sebbene in quantità minore e in proporzione diversa, gli elementi del plasma sanguigno; la sua composizione varia secondo l'organo donde la linfa deriva.

Il plasma linfatico è in generale più povero di sostanze proteiche, è più ricco d'acqua e di sali alcalini; vi si trova la ptialina, un enzima diastasico e l'enzima glicolitico. La lecitina, la colesterina, i lattati alcalini si trovano nella linfa in quantità presso a poco eguale che nel plasma sanguigno.

L'urea è più abbondante nella linfa (0,12-0,28 $^0/_{00}$) (Wurtz), lo zucchero in quantità eguale che nel sangue. Il glicogeno è abbondante, perchè proveniente dai leucociti.

Nella linfa vi sono, come si è detto, appena tracce di ossigeno non combinato; copiosa è anche l'anidride carbonica (Hammarsten) chimicamente combinata. Dalla linfa del dutto toracico del cane non si possono estrarre che traccie di ossigeno e 37 50 $^0/_0$ di CO^2, cioè una quantità maggiore che dal sangue arterioso, minore di quella che si estrae dal sangue venoso (Hammarsten).

Ciò ammesso, è evidente che la quantità di linfa che fluisce dal dutto toracico nell'unità di tempo non ci dà minimamente la misura della quantità effettiva di linfa che giornalmente si versa nel sangue (Luciani).

Heidenhain calcolò che in media un cane del peso di 10 chilogr. produce 640 cmc. di linfa. In una donna Munk e Rosenstein ottennero, in un'ora, perfino 120 grammi di linfa.

La *linfa circola* continuamente e lentamente nel sistema linfatico, essa corre dalle radici ai grossi tronchi linfatici, come il sangue nelle vene, nelle quali essa si versa. Per varie vie si arriva alla dimostrazione diretta del movimento centripeto della linfa.

La *pressione* nei *vasi linfatici* pare sia massima alle radici linfatiche e minima nel dutto toracico, e nel tronco linfatico destro. La *velocità del movimento* linfatico è assai piccola anche nei più grossi rami linfatici.

Foster vuole che nei mammiferi e nell'uomo, privi di cuori linfatici contrattili, avvenga una *contrazione ritmica* della parete dei vasi linfatici per provvista di *elementi muscolari*, i quali ultimi, al pari delle cellule musco-

lari dei vasi sanguigni, dovrebbero avere un tono automaticamente oscillante, regolato dall'influsso di speciali nervi vasali.

A sostegno di questa ultima ipotesi starebbero recenti ricerche di Gley e Camus, a norma delle quali vi sarebbero dalle *fibre nervose* dilatatrici e costrittrici dei vasi linfatici. Questi nervi agendo sulle cellule muscolari sarebbero capaci di far variare il lume e quindi facilitare o rendere difficile il movimento della linfa.

Ma l'esistenza di questi nervi non è bastantemente provata, e quindi la opinione di Gley e Camus non è ancora accettata da tutti, e perciò vige ancora la *dottrina del Ludwig*, che si basa sulla *vis a tergo*. Secondo questa dottrina anche il movimento della linfa dipenderebbe dalla forza di contrazione del cuore, perocchè la linfa filtrante (secondo Ludwig) attraverso la parete dei capillari sanguigni, in forza della pressione sanguigna, spingerebbe innanzi i liquidi già esistenti nell'interno dei linfatici lacunari e vasali.

La *circolazione della linfa* dipende anche dalle contrazioni dei *muscoli volontari*, mediante le quali i vasi linfatici vengono compressi e si vuotano in direzione centripeta, perchè le valvole impediscono il movimento della linfa, come del sangue venoso, in direzione centrifuga. L'ascensione della linfa degli arti inferiori è principalmente affidata a questo meccanismo.

Il movimento della linfa nei vasi linfatici viscerali dipende dalla *meccanica respiratoria*.

Per maggiori particolari su questi fenomeni fisiologici si consultino le ricerche di Quenu e Darier, di Bert e Laffont, di Camus e Gley.

Negli ultimi anni si moltiplicarono specialmente gli studi sul meccanismo di formazione della linfa, e la determinazione di questo meccanismo ha, come si vedrà in seguito, uno speciale interesse per la patologia ed è per tale ragione che abbiamo dato qui un più ampio e degno sviluppo a queste conoscenze.

Le *principali dottrine sul meccanismo di formazione della linfa* sono le seguenti: la *dottrina meccanica della filtrazione* (Ludwig), che è la più antica; la *dottrina secretoria* (Heidenhain) e la *dottrina della trasudazione* (Cohnstein).

La *teoria meccanica della filtrazione*, che trae origine dalle vedute di Mascagni e Bartholin e fu formulata dal Ludwig, consiste in questo: la linfa ha origine da un processo di filtrazione, filtrazione di cui è causa la pressione del sangue nei vasi capillari. Il filtrato circola negli interstizi dei tessuti per la pressione, che ancora conserva.

Non crediamo opportuno entrare in maggiori particolari su questa teoria, che è esposta in tutti i trattati di fisiologia e di patologia.

Secondo la *teoria secretoria di Heidenhain*, si ammette che la formazione della linfa sia il prodotto di una attività delle cellule viventi, che costituiscono le pareti dei capillari sanguigni, e giammai l'effetto di semplici forze fisiche.

Questa teoria si basa su una serie d'esperienze, le quali condussero fra altri l'Heidenhain alla conclusione che, la produzione della linfa può aumentare, indipendentemente da modificazioni della pressione sanguigna.

L'Heidenhain fonda questa sua dottrina sopra le seguenti osservazioni, che, per contro, appaiono ottime allo Starling per spiegare la dottrina meccanica della filtrazione.

Esse sono:

1.° Al disotto del punto in cui si ostruisce l'aorta toracica si ha un generale abbassamento della pressione sanguigna, nondimeno l'afflusso della linfa dal dutto toracico avviene, come prima, o più abbondantemente di prima.

2.° Si ha un generale abbassamento della pressione sanguigna ostruendo la vena cava inferiore sopra il diaframma, gli intestini di conseguenza si fanno anemici; anche in questo caso il deflusso della linfa dal dutto toracico aumenta sensibilmente, e la linfa si fa più concentrata. Questa linfa deriverebbe dagli intestini, ma ostruendo la vena portale, aumenta la produzione della linfa, essendo meno concentrata di prima e ricca di eritrociti.

3.° Si può ottenere dal dutto toracico una sovrabbondante e durevole produzione di linfa, senza modificare la pressione sanguigna, unicamente iniettando nel sangue delle sostanze dal Heidenhain chiamate *linfagoghi.*

Tali sono: il peptone del commercio, l'estratto dei muscoli di gamberi, l'estratto del corpo di sanguisughe, l'albumina d'uovo, il curaro, ecc. Dopo l'iniezione di queste sostanze nel sangue, la linfa si fa non solo abbondante, ma anche più ricca di sostanze proteiche; e perde la proprietà di coagulare.

Questi linfagoghi aumentano la linfa del sangue, altri invece quella dei tessuti. E tali riescono lo zucchero, l'urea, il cloruro sodico e alcune sostanze cristalloidi. Questi linfagoghi producono, allorchè vengono introdotti nel sangue, alterazioni del tutto differenti da quelle prodotte dai linfagoghi della prima serie. Sotto la loro influenza considerevoli quantità d'acqua vengono trasportate dai tessuti nel sangue, e quindi le correnti linfatiche aumentano. Ulteriormente provocano anche una *forte diuresi*, e vengono così eliminati per la via dei reni. La linfa diventa temporaneamente torbida, poi rossastra; coagula lentamente; si fa ricca di sali, e povera di sostanze proteiche.

La teoria del Heidenhain ebbe il merito di aver dato impulso ad una notevole ed importante serie di ricerche sull'argomento (Starling, Cohnstein e molti altri). Ma i risultati di queste scossero la dottrina secretoria, e rimisero su basi più salde l'*antica teoria meccanica.*

Senza entrare nella parte critica dell'argomento (vedi Starling), ricordiamo per ora, soltanto sommariamente, la *dottrina della trasudazione* (Cohnstein), che è quella che incontra oggi un maggior favore.

Con la nuova dottrina meccanica (Cohnstein) si rese superflua l'ipotesi della proprietà secretoria inerente agli elementi cellulari dei capillari sanguigni, e con essa si può spiegare il meccanismo di formazione della linfa, in tutte le condizioni sperimentali.

Secondo questa teoria la linfa ha origine da due processi fisici: la *filtrazione* e la *diffusione.*

La filtrazione è l'effetto della differenza di pressione tra i due liquidi — plasma sanguigno e liquido dei tessuti — che si trovano separati da una membrana permeabile, quale sarebbe appunto la parete dei vasi capillari. La *diffusione* dipende dalla diversa composizione chimica dei due liquidi stessi. La linfa, che si trova negli spazi linfatici, che circondano i capillari, deve necessariamente oscillare sensibilmente nella sua composizione chimica; poichè questa dipende dal metabolismo delle cellule dei tessuti, che

attingono da essa il materiale nutritivo e in essa riversano i prodotti del proprio ricambio materiale.

Sono queste differenze di composizione chimica tra la linfa e il plasma sanguigno intracapillare, che stabiliscono una continua corrente (*diffusione*) dal sangue alla linfa.

Una serie di esperienze più antiche e recenti (Cohnstein ed altri) dimostra che, mercè fenomeni di diffusione, passano con rapidità sorprendente dal sangue ai tessuti, rilevanti quantità di sostanze disciolte (zucchero e sali).

Quindi non vi è motivo a dubitare che, anche normalmente, la linfa si formi con un identico *processo di diffusione*, il quale viene efficacemente coadiuvato dalla filtrazione (Cohnstein).

Quando aumenta la concentrazione del sangue, ciò che avviene mediante le iniezioni dei linfagoghi della seconda serie più sopra ricordata, molta acqua si versa dai tessuti nella corrente sanguigna, allo scopo di ripristinare l'isotonia o l'equilibrio nella pressione osmotica. Cresce allora subito la pressione nei capillari sanguigni, e facilita il processo di filtrazione e quindi la corrente linfatica, con la quale fuoriesce anche dal sangue la sostanza iniettata (Cohnstein, v. Limbeck).

È noto che iniettando i linfagoghi del Heidenhain, appartenenti alla prima categoria (vedi più sopra), aumenta notevolmente la corrente linfatica.

I fautori della dottrina della trasudazione per spiegare questo fenomeno hanno formulato due ipotesi: o si ammette che i linfagoghi alterino la struttura della parete dei capillari sanguigni, rendendola più permeabile, in modo che una pressione normale diviene sufficiente a determinare un aumento della filtrazione (Starling), oppure che questi linfagoghi, turbando l'equilibrio osmotico tra la linfa ed il sangue, determinino una maggior affluenza della prima verso quest'ultimo in modo da abbassare fortemente il suo equivalente endosmotico, motivo per cui aumenta il quantitativo di linfa e così pure la corrente sanguigna (Cohnstein).

Se la filtrazione e la diffusione dipendono dalla struttura delle membrane animali permeabili (parete dei capillari), di conseguenza le alterazioni, di varia natura, negli elementi cellulari dei capillari stessi debbono indurre dei cambiamenti nella formazione della linfa.

Noi abbiamo qui sommariamente esposto quanto ci sembrò opportuno, per intendere i fenomeni morbosi dovuti a turbamenti circolatori della linfa; ma raccomandiamo, per maggiori particolari sulla filtrazione e diffusione e condizioni osmotiche del sangue, la lettura delle pubblicazioni dello Starling, del Cohnstein, di Asher e Barbèra, di v. Limbeck.

Nei successivi capitoli avremo occasione di riparlare con maggiori particolari della *linfa dei tessuti*, detta anche *liquido dei tessuti* e degli organi linfogeni. Altrove poi tratteremo brevemente del *chilo* (vedi: Patologia generale della digestione, Vol. II).

Appunti bibliografici.

Gli argomenti considerati in questo capitolo trovano una ampia esposizione anche nei seguenti trattati e lavori speciali:

BRUECKE, *Vorlesungen über Physiologie*, ultima ediz. ted.

Herrmann, *Handbuch der Physiologie*, 1886 (sangue e linfa).
Halliburton, *Physiolog. u. Pathol. Chemie*, 1895.
Foster, *Fisiologia*, Milano, 1895.
Bottazzi, *Chimica fisiologica*, Milano, 1899.
Luciani, *Fisiologia dell'uomo*, Milano, 1900-1901.
Heidenhain, *Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung*, Pflüger's Archiv, Vol. XLIX.
Schulz und Weyl, *Zur Kenntniss der Lymphe*, Zeitschrift f. Hygiene, Vol. X.
Pagano, *Azione tossica della linfa e del sangue*, Arch. per le scienze mediche, Vol. XVII.
Starling, *Journal of Physiologie*, Vol. XIV, XVI (secrezione della linfa). — *Ibidem*, Vol. XVII (sui linfagoghi). — *Ibidem*, Vol. XIX (legatura dei linfatici portali).
Hamburger, *Zeitschrift f. Biologie*, Vol. XII (produzione della linfa). — *Archiv f. Physiol.*, 1895-97 (formazione della linfa).
Tscherewkow, *Pflüger's Archiv*, Vol. LXII (dotto toracico).
Tschwriwinsky, *Centralbl. f. Physiologie*, Vol. IX (velocità della corrente linfatica e filtrazione).
Cohnstein, *Pflüger's Archiv*, Vol. LIX, LXIII (formazione della linfa).
Fano e Bottazzi, *Arch. ital. de Biologie*, tomo XXVI (pressione osmotica del siero di sangue e linfa).
Lazarus-Barlow, *Journal of Phys.*, Vol. XIX (formazione della linfa).
Asher e Barbèra, *Zeitschr. f. Biol.*, Vol. XVIII, 1898 (proprietà e formazione della linfa.
Sulla *produzione e riassorbimento della linfa*, si consulti inoltre Starling, *Schäfer Textbook of Physiologie*, pag. 285-311, dove si trovano riassunte e ricordate le nozioni più recenti sul vitale argomento.

Avvertenza: una parte della letteratura, che riguarda l'argomento esposto in questo capitolo, si trova al capitolo III, parte V.

CAPITOLO II.

La trombosi e l'embolia dei vasi linfatici. L'obliterazione del dutto toracico. La linforragia. La chiluria.

Anche nei vasi linfatici, come in quelli sanguigni, si possono formare dei *trombi*. Essi sorgono per coagulazione della linfa in sito; ciò avviene, il più delle volte, in prossimità delle valvole. Esaminati al microscopio, questi trombi appaiono costituiti da una massa finamente granulosa, nella quale si scorgono leucociti ben conservati (Weber).

I *trombi linfatici* si producono quando vi sono alterazioni anatomiche nella parete dei vasi stessi.

Se l'endotelio che riveste la parete interna dei vasi linfatici si altera, allora, in corrispondenza dei punti alterati, la linfa si coagula. Tale alterazione nell'endotelio avviene facilmente allorchè un processo di infiammazione si estenda dal tessuto connettivo, che circonda i vasi, alla parete di questi (*linfangioite*) (Cohnheim). Più rapidamente si formano i trombi linfatici se la parete vasale viene colpita da processi necrotici (Cohnheim).

Non vi è dubbio che la prontezza della coagulabilità della linfa dipenda dalla sua stessa costituzione. Nei processi infiammatori la coagulabilità della linfa aumenta, ed è appunto in questi processi che si trova una linfa di maggior peso specifico, composta di numerosi leucociti e più ricca di materiali solidi (Lassar, Lebus).

La *linfangioite*, che è per lo più di natura infettiva, facilmente si estende negli organi, e così anche la trombosi dei vasi linfatici aumenta in estensione.

Simili processi patologici per cause infettive si osservano durante il puerperio, nei vasi dell'utero e dei suoi annessi. I trombi linfatici non hanno una sorte diversa da quella dei trombi sanguigni (vedi parte IV).

La *conseguenza della trombosi* è un disturbo nel movimento della linfa, che però non sempre porta effetti dannosi, salvo forse qualche volta, quando è obliterato il dutto toracico.

Gli effetti della *ostruzione del dutto toracico* si studiano mediante la legatura di questo vaso, e numerosi esperimenti, condotti con tutte le regole antisettiche, dimostrarono che l'organismo animale supera facilmente, e senza alcun pregiudizio per la sua esistenza, le conseguenze della legatura di un tronco linfatico tanto importante; conseguenze che si fanno sentire solo per un tempo brevissimo.

Dopo la legatura del dotto toracico non vi sono rilevanti alterazioni nello scambio delle sostanze azotate (Schmidt, Mühlheim, Uspensky, Ziegler ed altri); lo scambio gasoso è leggermente turbato (Truschennikow); il riassorbimento dei grassi da parte dell'organismo è da principio inferiore al normale, poi l'assimilazione dei grassi avviene come al solito (Chlopin, Lukianow, ed altri).

Nell'uomo non è raro il caso di una compressione del dotto toracico, specialmente per opera di cicatrici o di tumori, che si sviluppino nel mediastino posteriore: allora, quando questo vaso linfatico si trova dilatato, al disopra del punto obliterato si formano delle vie linfatiche collaterali, alle quali contribuiscono i vasi linfatici del fegato e della parete toracica.

L'*embolia dei linfatici* si può parimenti paragonare a quella dei vasi sanguigni. Se le ghiandole linfatiche non trattengono gli emboli, essi, purchè non siano troppo voluminosi, vengono lentamente trasportati dalla corrente linfatica nel sistema linfatico. Abbiamo già detto come i germi patogeni possano venir trasportati dalla linfa e come possano costituire dei veri emboli.

Sarà opportuno ricordare a questo punto il bacillo della tubercolosi, che determina nei linfatici la formazione dei tubercoli miliari. Anche l'ignoto virus sifilitico si diffonde per le vie linfatiche.

Per *linforragia* intendesi la fuoruscita della linfa dai vasi linfatici, allorchè esiste una lesione di continuità nella parete vasale. Ciò può avvenire non solo in seguito a traumatismi, ma anche per alterazioni anatomiche di varia indole della parete vasale.

Nella linforragia la linfa alle volte fuoriesce dalla superficie del corpo, allorchè un vaso linfatico venga a trovarsi aperto in corrispondenza della mucosa d'un orifizio naturale, ma più spesso essa si versa nelle cavità sierose, nel quale caso la linforragia può essere grave per la quantità del liquido linfatico che perde l'organismo. Altre volte la linfa si mescola con i prodotti di secrezione normali di un organo, come con l'orina. La *chiluria* ne è un esempio.

La chiluria si ha in una malattia dei paesi caldi, dovuta ad un parassita (*Filaria sanguinis*) che pare determini una stasi della linfa, in seguito alla quale si ha una linforragia dei vasi linfatici della vescica urinaria.

Gli animali tollerano male abbondanti linforragie dei visceri addominali (*Lesser*), meglio sopportano quelle delle estremità inferiori.

Le lesioni traumatiche del dotto toracico, che provocano una comunicazione di questo vaso con l'esterno, sono mortali (Boegehold); non è però esclusa la possibilità della guarigione di una ferita della parete del dutto toracico (Spinola).

Le alterazioni dei vasi linfatici per parte dei diversi tumori maligni riguardano la istologia patologica.

Appunti bibliografici.

Una parte della letteratura è già stata segnalata nei capitoli antecedenti. Si consulti:

VIRCHOW, *Suo Archivio*, Vol. XXIII.

LESSER, *Arbeiten aus d. physiolog. Anstalt zu Leipzig*, VI. Jahr.

SCHMIDT MUELHEIM, *Du Bois-Reymond's Archiv*, 1877.

USPENSKY (citato da LUKIANOW), *Diss. Inaug.*, Pietroburgo, 1888 (sugli effetti della legatura del dotto toracico).

TRUSCHENNIKOW (citato da LUKIANOW), *Dissert.*, Pietroburgo, 1891 (sugli effetti della legatura del dotto toracico).

CHLOPIN, *Diss.*, Pietroburgo, 1892 (sul medesimo argomento).

BOEGEHOLD, *Archiv für klin. Chirurgie*, Vol. XXIX (sulle lesioni del dotto toracico).

GOETZE, *Die Chilurie*, Jena, 1887.

SENATOR, *Eulenburg's Realencyclopedie*, IV.

CAPITOLO III.

Il trasudato patologico.

Edema e idrope e loro proprietà chimico-fisiche. — Meccanismo di formazione del trasudato. — Varie forme del trasudato. — Idropisie spurie.

A. — L'edema e l'idrope e loro proprietà chimico-fisiche.

Dopo aver esposto, come ci parve opportuno, alcuni dati più importanti, che riguardano la fisio-patologia del sistema linfatico in generale, procediamo adesso con la trattazione di alcuni fatti patologici, che si riferiscono a questo stesso sistema.

I tessuti contengono in condizioni normali una quantità costante di « *liquido dei tessuti* »: il che vuol dire che, l'afflusso di questo liquido dai capillari sanguigni corrisponde, in egual misura, all'efflusso per le vie sanguigne e linfatiche.

In *condizioni patologiche* si può aver uno squilibrio fra afflusso ed efflusso e ne deriva una abbondante raccolta di questo liquido dei tessuti (*trasudato patologico*). La notevole raccolta di tale liquido nei tessuti stessi ha ricevuto il nome di *edema*, e di *idrope*, se la raccolta avviene nelle cavità sierose.

Il termine « liquido dei tessuti » è del Ludwig, e s'intende sotto questo nome quel liquido, che è contenuto negli spazi e lacune interstiziali, e si interpone tra il plasma sanguigno, che scorre nei capillari, e la linfa raccolta nei vasi linfatici.

Questo liquido dei tessuti non si dovrebbe quindi identificare con la linfa (Cohnstein).

La dottrina delle « *idropisie* » è antichissima, perchè questa forma morbosa era nota alle più antiche scuole mediche e già nei più antichi testi di medicina si parla dello stato idropico o edematoso.

Secondo la sede di questo processo patologico si adotta una *terminologia* speciale: così, ad esempio, l'edema diffuso del tessuto sottocutaneo dicesi *anasarca* [1]), l'idrope della cavità addominale *ascite* [2]), l'idrope della cavità pericardica *idropericardio*, l'idrope delle cavità pleuriche *idrotorace*, l'idrope della tunica vaginale del testicolo *idrocele* [3]) e così di seguito. Se la raccolta del liquido è diffusa in tutto il corpo si ha l'*idrope universale*.

Si riconosce facilmente l'edema dal cambiamento di volume, di forma, di elasticità, di colore e di temperatura del tessuto o dell'organo malato. E così le raccolte di liquido idropico si riconoscono facilmente per i mutati caratteri fisici delle cavità sierose, che sono spesso enormemente dilatate.

---

1) ἄνα = verso; σάρξ = carne.
2) ἀσκός = otre.
3) ὕδρος = acqua; κήλη = tumore.

I *trasudati* hanno *proprietà chimico-fisiche* particolari, che sono state oggetto di studi accuratissimi.

I trasudati sono liquidi trasparenti, talvolta leggermente opalescenti, per lo più incolori o giallo-pallidi, di reazione alcalina, di sapore salino.

Il *colore* è dovuto alla *siero-luteina* (Krukenberg, Kuehne, Halliburton).

Il loro *peso specifico* è inferiore a quello del siero di sangue, ed è molto oscillante secondo la provenienza del trasudato.

Il liquido dell'idrotorace ha un peso specifico di 1015, dell'ascite circa di 1012, dell'anasarca circa di 1010, dell'idrocefalo 1008,5.

Il basso peso specifico dei trasudati rappresenta un carattere differenziale fra il trasudato e l'essudato (vedi *Infiammazione*).

Il peso specifico è basso perchè in generale i trasudati sono poveri di materiali solidi — circa 3-5 %₀ — e specialmente di sostanze proteiche. Di queste ultime ne contengono in media 2-2,5 %₀.

Il contenuto minimo è di 0,1 %₀, il massimo di circa 5 %₀. Queste cifre sono sempre alquanto oscillanti.

Fra le *sostanze proteiche* prendono il primo posto la siero-albumina e la sieroglobulina.

I trasudati contengono scarsi *elementi morfologici* (per lo più endoteli e leucociti) e quanto più questi sono numerosi tanto più è anche alto il contenuto in sostanze proteiche del trasudato.

La *fibrina* è rara nei trasudati recenti, essa si forma spesso, al di fuori dell'organismo, dopo giorni ed ore. Il trasudato contiene il fibrinogeno, mentre mancano, talvolta, il fibrinofermento e le sostanze fibrinoplastiche (A. Schmidt).

Il contenuto proteico del trasudato dipende inoltre dall'età del trasudato stesso, probabilmente dalle condizioni di permeabilità dei vasi sanguigni, dalla velocità della corrente sanguigna e da altre circostanze locali.

Perciò i *trasudati delle varie regioni del corpo*, se anche provengono dal medesimo individuo, hanno in genere una diversa composizione quantitativa. I trasudati del tessuto sottocutaneo e dei ventricoli cerebrali sono in genere poveri di sostanze proteiche, mentre quelli delle grandi cavità sierose ne contengono maggior quantità.

L'acqua è nei trasudati in proporzione di 93 a 99 %₀. Difficilmente i trasudati contenuti coagulano spontaneamente, se contengano fibrinogeno coagulano con l'aggiunta di siero o di liquidi contenenti *trombina*.

Nei vecchi trasudati è abbondante la colesterina, in forma di cristalli, che hanno un aspetto micaceo (Hoppe-Seyler).

Scarso è il grasso, salvo eccezioni (idrope adiposa di Quincke); ed esso proviene dalla degenerazione grassa dei suoi elementi cellulari.

Vi sono *trasudati* (*hydrops lacteus*), che contengono oltre il grasso in forma di emulsione, anche del chilo (*trasudati chilosi*).

Questi trasudati hanno origine dalla rottura di vasi linfatici, spesso del dutto toracico (Quincke).

Nei trasudati invecchiati, più che non in quelli di recente formazione, sono abbondanti le *sostanze estrattive*, che si trovano anche nel sangue. Frequente è l'allantoina. L'urea è quasi costantemente presente e così, sebbene in minime quantità, l'acido urico, l'acido lattico, la xantina e la creatinina. Nei trasudati di persone affette da malattie del fegato si trovano spesso le sostanze, che compongono la bile.

Mentre la quantità delle sostanze proteiche oscilla, i sali minerali si trovano quasi sempre in quantità costante nei veri trasudati, i quali sembrano più ricchi di sali che il sangue stesso (C. Schmidt, Runeberg). Il Cl Na si trova in proporzione di 6-7 $^0/_{00}$. I cloruri sono in genere abbondanti. I sali potassici sono scarsi.

I trasudati contengono abbondante acido carbonico, a tensione maggiore, che nel sangue. L'ammoniaca si trova in traccia od è mancante del tutto.

Dalle proprietà chimiche e fisiche dei trasudati e dalla loro struttura microscopica, ci è lecito affermare che essi differiscono considerevolmente e per non pochi caratteri dalla linfa del sangue e ancor più dal chilo, e perciò non si debbono identificare con questi liquidi.

Coloro che s'interessano in modo speciale alla composizione chimica e agli altri caratteri dei trasudati, consultino il *Trattato di chimica fisiologica e patologica* del Halliburton, e il *Trattato* del v. Recklinghausen. Colà troveranno dei dati preziosi sui liquidi idropici, su quelli peritoneali, pleurali, pericardiali, sull'idrocele, sull'edema sottocutaneo, sull'umor acqueo, sulla periendolinfa, sulla sinovia, sul liquido delle cisti ovariche, sull'idronefrosi, sui tumori idatidi (Tenia echinococco), sul liquido amniotico, sui trasudati cerebro-spinali, ecc.

B. — Intorno al meccanismo di formazione del trasudato. Varie forme di trasudato.

Finora si tenne parola dei caratteri fisici e chimici del trasudato patologico e specialmente di quello che costituisce l'edema o l'idrope; in seguito impareremo a conoscere altre forme di trasudato patologico; prendiamo intanto ad esaminare *in quali circostanze e con qual meccanismo si forma in generale il trasudato.*

Le vedute su quest'ultimo argomento si resero meno confuse ed intricate, allorchè si riprodusse artificialmente questo fenomeno patologico, e in ispecie quando prese sviluppo nelle scienze biologiche lo studio dei fenomeni osmotici.

Per meglio intendere l'argomento in discorso sarà opportuno fissare bene le idee sulle condizioni di costituzione dei sistemi in cui il trasudato si forma.

Negli spazi interstiziali dei tessuti si ha, come si è detto, un liquido (*liquido dei tessuti*), che è separato per mezzo d'una membrana, la parete dei capillari, da un altro liquido, il plasma sanguigno.

Gli elementi dai quali dipendono le variazioni nella quantità e nella qualità del liquido, che passa attraverso questa membrana, sono:

1.° Le differenze di pressione tra i due liquidi separati dalla membrana.

2.° Le differenze di costituzione fisico-chimica fra i due liquidi stessi.

3.° La permeabilità della membrana.

Ora, come abbiamo detto, il processo della formazione del trasudato consiste semplicemente nel fatto della esagerazione della quantità di liquido che esce dai vasi e si introduce negli interstizi dei tessuti; sicchè prendendo in considerazione i tre gruppi sovra accennati di variabilità negli scambi della sostanza attraverso i capillari, verremo ad esporre tutte le cause che agiscono nella formazione del trasudato.

I. — *Differenza di pressione tra il liquido dei tessuti ed il plasma sanguigno.*

Il plasma sanguigno possiede anche nei capillari una considerevole pressione, la quale è in dipendenza della pressione arteriosa determinata dall'azione cardiaca. Questa pressione è in generale più alta di quella che possiede il liquido dei tessuti, ond'è che tale differenza di pressione costituisce un fattore, che tende a far uscire del liquido dai vasi. Infatti, come abbiamo visto, si è anche cercato di stabilire una teoria meccanica sulla formazione della linfa, considerando solo questo fattore, e ammettendo così che la formazione del trasudato debba tenersi in conto d'un semplice processo di filtrazione.

Stabilita così l'importanza della *pressione endocapillare* per la formazione del trasudato, vediamo in quali casi essa *aumenti*.

Si è detto che in condizioni normali dipende principalmente dall'azione del cuore; però se il deflusso per la via delle vene è libero, un aumento della pressione arteriosa ha piuttosto per resultato un aumento nella velocità con cui il sangue scorre nei capillari, che un considerevole aumento della pressione stessa. Invece, se il deflusso venoso è ostacolato, come avviene allorchè siano compressi grossi tronchi venosi di sbocco, o allorchè grosse vene siano fortemente dilatate e ripiene di sangue, allora si comprende come possa aumentare la trasudazione.

I trasudati più frequenti sono gli *edemi* e le *idropisie* — detti fino all'epoca

di Lower (1860), *di origine meccanica* — che nascono per l'impedito deflusso del sangue venoso e della corrente linfatica.

L'occlusione (trombosi) non già di una sola vena, ma di grossi tronchi venosi, può determinare l'*edema locale* (Lower, Bouillaud, 1823). La semplice legatura di una sola grossa vena è sufficiente a provocare un edema, nel solo caso, che non vi siano numerosi deflussi venosi collaterali.

Se il sistema della vena porta viene compresso dall'esterno, in modo che il sangue non possa effluire liberamente dalle radici della vena porta, si ha l'*ascite*, mentre compare l'*idropisia generale* quando, in seguito a disturbi circolatori generali, come accade nei vizi cardiaci e nelle malattie degli organi respiratori, si hanno estesi territori con iperemie venose. E così, con moltissimi altri esempi, si potrebbe dimostrare il nesso causale esistente fra iperemie venose e trasudati locali. Sugli effetti della occlusione delle vene intestinali e di altre vene del corpo, si consultino le ricerche più recenti di Starling, Popoff, Camus, Colson, ecc.

Quel fattore che determina la stasi venosa impedisce talvolta l'efflusso della linfa, sicchè in questi casi l'idrope è dovuta non solo alla aumentata trasudazione, ma anche al diminuito efflusso del trasudato.

Le classiche ricerche del Ludwig (1863) hanno dimostrato che si può *determinare l'edema* legando contemporaneamente vene e vasi linfatici.

Fa d'uopo avvertire che non è necessario che a una durevole iperemia passiva consegua il trasudato; spesso l'iperemia scompare senza segno di edema. Questa questione venne sottoposta a ricerche sperimentali per parte di Ranvier, di Hehn e di altri, che dimostrarono la presenza dell'edema soltanto quando, oltre l'iperemia e l'aumento della pressione intravasale, dovuta all'impedito deflusso di sangue venoso, si ha contemporaneamente una paralisi dei nervi vaso-costrittori.

L'aumento della pressione della linfa entro i vasi linfatici ha pure un effetto consimile per riguardo alla formazione del trasudato. Così si osservano *edemi* dopo la legatura in massa di plessi linfatici o dopo la estirpazione di rilevanti quantità di ghiandole linfatiche o in ogni altro caso in cui venga ad essere, per una ragione qualunque, ostacolato o rallentato il deflusso della linfa.

Anche per certi disturbi vasomotori si può avere un aumento della pressione intracapillare e così la formazione di abbondante trasudato, come avviene in certi casi di *angionevrosi spastica* (per lo più di natura isterica), i quali sono accompagnati da idrope o edema, che appunto hanno ricevuto la qualificazione di *spastici* o *isterici*.

Edemi analoghi, specialmente dovuti a paralisi vasomotoria, si riscontrano nelle neuriti, nella emiplegia, nella paraplegia (*edemi neuropatici*).

D'altra parte una *diminuzione della pressione del liquido dei tessuti* può

avere lo stesso effetto, pur mantenendosi costante la pressione endocapillare. Un chiaro esempio di ciò, si ha nei cosidetti edemi *ex vacuo*, che si provocano appunto eliminando, mediante apparecchi speciali, la pressione atmosferica sopra una regione limitata dal corpo: allora ivi si forma una vescica piena di liquido di trasudazione.

Altri idropi *ex vacuo* si producono allorchè in una parte del corpo agiscono forze tendenti a separare due porzioni di tessuti, a produrre, in un modo qualsiasi, una cavità, la quale vien subito riempita di liquido.

Anche la diminuzione della elasticità normale dei tessuti, inquantochè essa elasticità serve a conferire una certa pressione al liquido interstiziale, può essere causa di edema. Si hanno così gli *edemi marantici*, i quali pare provengano da alterazioni nella elasticità di certi tessuti.

Anche dal tono muscolare e meglio dalle contrazioni ripetute, si comunica alla linfa una certa pressione, di cui la mancanza può al solito farsi causa di raccolta di liquido negli spazi interfibrosi dei muscoli inattivi.

II. — *Differenza di costituzione chimica tra il plasma e il liquido dei tessuti.*

Ambedue questi liquidi sono soluzioni acquose di elettroliti, di sostanze cristalloidi non dissociabili e di sostanze colloidi. Siccome queste varie sostanze si trovano in quantità variabili nell'uno e nell'altro, così si comprende come entrino in giuoco considerevoli *forze osmotiche*, a determinare degli scambi quantitativi e qualitativi tra i due liquidi (*osmosi* e *diffusione*).

Secondo Cohnstein le differenze di pressione osmotica, che principalmente agiscono nei fenomeni di riassorbimento del liquido dei tessuti e di formazione del trasudato, sono quelle che dipendono dalle *concentrazioni delle sostanze proteiche*.

Egli dice che allorchè il plasma si fa più povero di proteine che non il liquido dei tessuti, allora passano grandi quantità di acqua dal primo nei secondi. Così spiega l'origine di certi edemi, *edemi idroemici*, nei quali il fatto più notevole è la diminuzione del contenuto proteico del sangue.

Questa opinione del Cohnsteim non è molto giustificabile, se si tiene conto che la pressione osmotica dovuta a sostanze proteiche è piccolissima, anche in soluzioni assai concentrate.

Le differenze in contenuto di elettroliti tra il plasma ed il sangue sono in generale assai piccole; il che starebbe a dimostrare che le pareti dei capillari siano permeabili per gli elettroliti, che normalmente si trovano nel sangue stesso.

Inoltre va tenuto conto che i reni ristabiliscono con grande rapidità la

costanza nel contenuto salino del sangue, allorchè esso venga ad alterarsi. Cosicchè le anomalie nei processi di trasudazione determinate semplicemente da variazioni del contenuto salino del sangue, non sono facili a verificarsi.

Tra le *cause più frequenti di edemi* e di *idropisie* sono le malattie del ricambio materiale, allorchè si abbiano alterazioni nella produzione degli elementi metabolici, allorchè sia impedita la eliminazione di essi per lesione degli emuntori.

In tutti e due i casi si ha ristagno nei liquidi organici, di sostanze cristalloidi (urea, amidoacidi), per le quali le pressioni osmotiche dei liquidi organici possono aumentare considerevolmente e modificare assai i processi di filtrazione e diffusione attraverso le pareti dei capillari.

Alla prima categoria vanno forse ascritti gli *edemi* che si sviluppano nella cachessia strumipriva ed in altre cachessie discrasiche, nelle dissenterie, nella sifilide cronica, negli avvelenamenti cronici, nella malaria, nello scorbuto, ecc.; alla seconda quelli che si manifestano in dipendenza di lesioni infiammatorie o degenerative del rene (morbo di Bright).

III. — *La permeabilità della membrana.*

In tutti i fenomeni di osmosi e di diffusione attraverso membrane, la permeabilità di questa ha una importanza principalissima, e questo può anche ripetersi per il caso della formazione del trasudato.

In questo caso si tratta, come si è detto, della parete dei capillari.

Fino a che punto è essa permeabile di fronte agli elettroliti, alle sostanze colloidi difficilmente dializzabili, a cui abbiamo già accennato, alle proteine? Realmente nulla di preciso sappiamo in proposito. Se questa parete dei capillari si potesse identificare con le membrane organiche morte, che si adoperano negli esperimenti di osmosi e di dialisi, dovremmo affermare che essa è appena permeabile ad alcuni elettroliti, ma invece, giacchè i capillari formano un sistema chiuso, si deve ammettere che, in certe condizioni, passino attraverso di essa anche le sostanze proteiche destinate alla nutrizione dei tessuti.

Insomma nulla si può affermare sulla permeabilità delle pareti capillari; probabilmente, essa si comporta variamente di fronte a varie sostanze, come, per esempio, si comportano differentemente i corpuscoli rossi, i quali sono permeabili per certi elementi e per altri no, anche se questi elementi sono così affini fra loro come lo sono gli joni di certi metalli alcalini (cfr. le esperienze di Gryns, Hedin, Oker-Bloom).

In secondo luogo si può affermare che lesioni leggerissime delle pareti capillari, sia che esse colpiscano gli endoteli, sia che si verifichino nelle sostanze cementanti, modificano assai i fatti di trasudazione.

E qui potremmo citare una lunga serie di edemi e di idropi, derivanti principalmente da *alterazioni delle pareti vasali.*

Queste *alterazioni* possono essere *determinate* da *cause meccaniche, termiche* o *tossiche*. Riguardo alle prime ricorderemo gli *edemi* che si stabiliscono in seguito a traumi anche leggeri, riguardo alle seconde gli edemi e le vesciche che accompagnano certe scottature, e finalmente, in rapporto alle cause tossiche, accenneremo soltanto alle trasudazioni, che si determinano in seguito alla circolazione di prodotti bacterici.

Prima di terminare questo argomento dobbiamo esplicitamente notare che, sebbene noi abbiamo accennato separatamente alle diverse specie di edemi e di idropi, a seconda del fattore che principalmente ha influito sulla loro formazione, tuttavia si deve tener presente che nella maggior parte dei casi si uniscono, a determinare il trasudato, *fattori appartenenti a tutti* e *tre i gruppi* che abbiamo considerato, e cioè alterazioni della pressione, alterazioni nella costituzione dei liquidi, plasma e liquido dei tessuti, modificazione della permeabilità delle pareti capillari.

Riguardo a queste ultime entrano in giuoco degli elementi prettamente biologici, che per ora non ci è dato di determinare.

C. — Le idropisie spurie.

Le *idropisie spurie* sono quelle che si formano negli organi sacciformi, quando si occludono i dotti escretori e il contenuto specifico viene riassorbito e sostituito con un liquido sieroso. Queste raccolte liquide sierose debbono la loro origine a cause locali, però anche qui si esplicano gli effetti della filtrazione e dell'osmosi.

Esempi di idropisie spurie si vedono nell'idronefrosi, nell'idrope della cisti biliare, nell'idrope delle tube (idrosalpingite), nell'idrope dell'utero (idrometra), nell'idrope del sacco lagrimale, ecc.

Mentre, come nel colera, durante le abbondanti scariche alvine, si dileguano tutti gli edemi o le idropisie, le raccolte liquide delle idropisie spurie rimangono inalterate.

Appunti bibliografici.

Vedi i trattati di Uhle e Wagner, del v. Recklinghausen e quello di Cohnheim, dove si trova la letteratura fino al 1883.

Ricordiamo alcuni lavori speciali sul *meccanismo di formazione* dei trasudati e sulle varie *forme di trasudati* (compresa la parte chimica):

Rott, *Ueber die Entstehung von Oedem*, Berl. klin. Wochenschr., 1874, n. 9.

Lassar, *Ueber Oedem und Lymphstrom bei der Entzündung*, Virchow's Arch., Vol. 69, 1877.

Cohnheim und Lichtheim, *Ueber Hydrämie und hydrämisches Oedem*, Virchow's Arch., Vol. 69, 1877.

Reuss, *Zur klinischen Beurtheilung von Exsudaten und Transsudaten*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Vol. 24, 1879.

Sotnitschewsky, *Ueber Stauungs-Oedem*, Virchow's Arch., Vol. 77, 1879.

Hoffmann, *Ueber den Eiweissgehalt in Ascitesflüssigkeiten*, Virchow's Arch., Vol. 78, 1879.

Quincke, *Ueber akuter umschriebenes Hautödem*, Monatsh. f. prakt. Dermatol., 1882. — *Ueber einfache Scharlachwassersucht*, Berl. klin. Wochenschr., 1882.

Gaertner, *Ueber die Beziehungen zwischen Nierenerkrankungen und Oedemen*, Wien. med. Presse, 1883.

Jankowski, *Ueber die Bedeutung der Gefässnerven für die Entstehung des Oedems*, Virchow's Arch., Vol. 93, 1883.

Strübing, *Ueber akutes (angioneurotisches) Oedem*, Zeitschr. f. klin. Med., Vol. 9, 1885.

Letourneau, *De l'oedème des nouveau-nès*, Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, 1884.

Landerer, *Die Gewebe-Spannung in ihrem Einfluss auf die ortliche Blut und Lymphbewegung*, Leipzig, 1884.

Rumeberg, *Klinische Studien über Transsudationsprozesse in Thierkörper*, Deutsch. Arch. f. klin. Med, 1884. — *Der Eiweissgehalt der Ascitesflüssigkeiten*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1884.

Weiss, *Experimentelle Untersuchungen über den Lymph-Strom*, Virchow's Arch., Vol. XXII, 1887.

Wagner, *Die sogenannte essentielle Wassersucht*. Deusch. Arch. f. klin. Med., Vol. 41, 1887.

Senator, *Ueber Transudation und über den Einfluss des Blutdrucks auf die Beschaffenheit der Transudate*, Virchov's Arch., 1888.

Francotte, *De l'oedème hydremique*, Bullet. de l'acad. royale de méd. de Belgique, 1888, vol. I.

Millard, *Des oedèmes dans la maladie de Basedow*, Thèse de Paris, 1888.

Riehl, *Ueber akutes umschriebenes Oedem*, Wien. med. Presse, 1888.

Remak, *Oedem der oberen Extremitäten auf spinaler Basis*, Berl. klin. Wochenschr., 1889.

Neuenkirchen, *Ueber die Verwerbarkeit des spezifischen Gewichts und des Eiweissgehaltes pathologischer Trans- und Exsudate zur klinischen Beurtheilung derselben*, S. Petersburger med. Wochenschr., 1889.

Küssner, *Hydropische Anschwellungen unklaren Ursprungs*, Berl. klin. Wochenschr., 1889.

Hoffmann, *Globulinbestimmung in Ascitesflüssigkeit*, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Vol. 16. — *Der Eiweissgehalt der Oedemflüssigkeiten.*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Vol. 44, 1889.

Unna, *Die nicht entzündlichen Oedeme der Haut*, Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. XIII.

Joseph, *Ueber akutes umschriebenes Hautödem*, Berliner klin. Wochenschrift, 1890.

Courtois-Suffit, *Oedème aigué de la peau*, Gazette des hôpitaux, 1890.

Möbius, *Oedem bei Morbus Basedowi*, Schmidts Jahrb., Vol. 230.

Benezur, *Ueber das Verhältniss der Oedeme zum Hämoglobin-Gehalt des Blutes*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1890.

Berggrün, *Bemerkungen über den lokalisierten Hydrops*. Arbeiten aus dem Institut f. allg. u. experim. Pathol., Wien, 1890.

Pisenti, *Beitrag zur Lehre von den Transsudaten*, Centralbl. f. allgem. Pathol., 1891.

Hermann Müller, *Ueber paroxysmales angioneurotisches Lungenödem*, Korrespondenz Blatt f. Schweizer Aerzte, 1881.

MILROY, *An undescribed variety of heredytary oedema*, New-Jork med. Journal, 1892.

KORNFELD, *Ueber kritisches Lungenödem bei kroupöser Pneumonie*, Centralbl. f. klin. Med., 1892.

BAUKE, *Zur Aetiologie des akutes angioneurotischen und umschriebenen Hautödems*, Berl. klin. Wochenschr., 1892.

DOURDOUFFI, *Influence du système nerveux sur la production de l'oedème*, Arch. *Slaves de biolog.*, Vol. III.

BODDAERT, *De l'oedème d'origine lymphatique*, Archiv de Physiologie, Vol. VI, 1894.

CAMUS, *Recherches expérimentales sur les causes de la circolation lymphatique*. Arch. de Physiol., 5 ser. Vol. VI.

BODDAERT, *Ueber das lymphatische Oedem*, Centralbl. f. allg. Pathol. u. patholog Anat., 1894.

SENATOR, *Ueber die Wassersucht bei Nierenkrankheiten*, Berl. klin Wochenschr., 1895.

MUNK, *Ueber interstitielle Resorption*. Sitzungsber. d. Physiol. Gesellsch. z. Berlin. 20. Jarhrg., n. 12, 1895.

HAMBURGER, *Hydrops von mikrobiellem Ursprung*, Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie, Vol. XIV, 1893. — *Deutsche med. Wochenschr.*, Vol. XIX, 1893. — *Stanungshydrops und Resorption*, Virchow's Arch., Bd. 141. — *Ueber die Regulierung der osmotischen Spannkraft von Flüssigkeiten in Bauch und Perikardialhöhle*, Arch. f. Anat. u. Physiol , 1895. — *Untersuchungen über die Lymphbildung insbesondere bei Muskelarteit*, Zeitschr. f. Biolog., Vol. 30, 1894. — *Zur Lehre von der Lymphbildung*, Arch. Anat. u. Physiol., 1895 (lavori molto importanti).

LAZARUS-BARLOW, *Observation upon the initial rates of osmosis of certain Substances in water, ecc.*, The Journ. of Physiol., vol. XIX, 1895. — *Contribution to the study of lymp-formation with especial reference to the parts plaged by osmosis and filtration*, The Journ. of Physiol., vol. XIX, 1896. — *The Pathology of the oedema which accompanies passive congestion*, Transactions of the Royal Society of London, vol. 185 (lavori importanti).

CHARRIE, *Action des toxines sur la lymphe*, Gazette médicale de Paris, 1896.

TALMA, *Ueber Hydrops inflammatorium*, Zeitschr. f. klin. Med., XXVII, 1. u. 2, 1896.

MERUNOWICZ, *Die Strömung der Bauchlymphe nach Vergiftung mit Muscarin, Nicotin und Veratrin*, Arbeiten aus d. physiol. Anstalt z. Leipzig, Vol. XI.

LAFFONT, *Influence du système nerveux sur les vaisseaux lymphatiques*, Compt. rend. de l'acad. d. sc., 13 mars, 1882.

ROGOWICZ, *Beiträge zur Kenntniss der Lymphbildung*, Pflügers Arch., Vol. 36, 1885.

GAERTNER und RÖMER, *Ueber die Einwirkung von Bakterienextrakten auf dem Lymphstrom*, Wien. med. Blätt., 1891.

KROMAYER, *Lymphbahnen und Lymphcirkulation der Haut*, Monatschr. f. prakt. Dermatol., Vol. XIII, 1891.

HAMMERSCHLAG, *Ueber die Einwirkung von Tuberkulin und anderen Bakterienextrakten auf dem Lymphstrom*, Wien. klin. Wochenschr., 1892.

MICHELSON, *Experimentelle Studien ueber Lymphagoga*, Inaug. Diss., Dorpat, 1892.

COHNSTEIN, *Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenes physiologischen und pathologischen Bedingungen*, Pflügers Arch, Vol. 42, 1888. — *Ueber die Einwirkung intravenoser Kochsalz- Infusionen auf die Zusammensetzung von Blut und Lymphe*, Pflügers Arch. Vol. 59. — *Ueber die Theorie der Lymphbildung*, Pflüger's Arch., Vol. 63. — *Die physiologische Permeabilität thierischer Membranen*, Naturw. Rundschau, Vol. XI, 1896. — *Ueber Resorption aus der Peritonealhöhle*, Centralbl. f. Physiol., 1895.

COHNSTEIN und MICHAELIS, *Ueber die Veränderung der Chylusfette im Blute*, Pflüger's Arch. Vol. 65, 1897.

BARGEBUHR, *Ueber Ascites chylosus und chyliformis*, Deutsche Arch. f. klin. Med., Vol. 51, H. 2. u. 3.

HEIDENHAIN, *Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung*, Pflüger's Arch., Vol. 49, 1891. — *Bemerkungen zu dem Aufsatze des Herrn Dr. Cohnstein zur Lehre von der Transsudation*, Pflüger's Arch., Vol. 56, 1894. — *Bemerkungen und Versuche betreffs der Resorption in der Bauchhöhle*, Pflüger's Arch., Vol. 62, 1895.

TSCHIRWINSKY, *Zur Frage über die Schnelligkeit des Lymphstroms und der Lymphfiltration*, Centralbl. f. Physiol., 1895, n. 2. — *Beobachtungen über die Wirkung einigen pharmakologischen Mittel auf die Lymphausscheidung*, Arch. f. Pathol. u. Pharmakol., Vol. 33, 1894.

LEATHES, *Some experimentes on the exchange between the blood and tissues*, The Journ. of Physiol., vol. XIX, 1895.

POPOFF, *Zur Frage der Lymphbildung*, Centralbl. f. Physiol., 1895, n. 2.

ORLOW, *Einige Versuche über die Resorption in der Bauchöhle*, Pflüger's Arch., Vel. 59.

LAFAYETTE B. MANDEL, *On the passage of sodium Jodite from the blood to the lymph with some remarks on the theorg of the lymphformation*, The Journ. of Physiol., Vol. XIX, 1896.

ASHER, *Ein Beitrag zur Resorption durch die Blutgefässe*, Zeitschr. f. Biologie, Vol. 29.

ADLER, MELTZER, *Experimental contribution to the study of the path. by which fluida are carried from the circolation*, The Journal of experimentic med., Vol. I, n. 3, 1896.

STARLING, *Contribution to the physiology of lymph-secretion*, The Journ. of Physiol., Vol. XIV, 1893. — *The influence of mechanical factors on lymph-production*, The Journ. of Physiol., Vol. XVI, 1894. — *On the mode of action of lymphagogues*, The Juorn. of Physiol., Vol. XVII, 1894. — *On the physiological factors involved in the causation of idropsy*, The Lancet, 9, 16, 23, 1896. — *On the absorption of fluids from the connective tissue spaces*, The Journ. of Physiol., Vol. XIX, 1896.

STARLING and BAYLISS, *Observations on venous pressure and their relations to capillary pressure*, The Journ. of Physiol., Vol. XVI, 1894.

STARLING and LEATHES, *On the absorption of Salt solutions from the pleural cavity*, The Journ. of Physiol., Vol. XVIII, 1895.

STARLING and TUBBY, *On absorption from and secretion into the serous cavities*, The Journ. of Physiol., Vol. XVI, 1894.

STARLING and LEATHES, *Some experimentes on the production of pleural effusion*, The Journ. of Pathologie and Bacteriology, Dec. 1896.

HENSEN, *Die Durchgängigkeit von Membranen für Fäulnissprozesse*, Zeitschr. f. Biol., Vol. 35, 1897.

Avvertenza: alcune altre pubblicazioni recentissime sono già state ricordate nei capitoli I e II della parte V.

CAPITOLO IV.

Patologia generale del tessuto linfoide

Gangli linfatici. — Midollo osseo. — Timo. — Milza.

Molti tessuti hanno uno speciale rapporto con il sistema linfatico, contribuiscono alla formazione degli elementi morfologici della linfa e sono cagione delle modificazioni nella composizione di questo liquido. Al tessuto linfoide appartengono i *follicoli*, i *gangli linfatici* o *ghiandole linfatiche*, il *midollo osseo*, il *timo*, la *milza*.

A. — I gangli linfatici.

Le *ghiandole linfatiche* sono, secondo la generale opinione, più numerose nei bambini che negli adulti. Il loro numero in un solo organismo è grande, e si vuole che, nelle così dette *costituzioni linfatiche*, il tessuto linfoide e specialmente i gangli, abbiano uno sviluppo eccezionale.

Nei gangli linfatici, come nei noduli arrotondati, che si trovano in alcune parti dell'intestino — follicoli solitari — hanno una speciale importanza i così detti *centri germinativi* (Flemming), nei quali si scorgono gli elementi cellulari linfatici in via di moltiplicazione (cariocinesi); il che significa che le cellule di questo tessuto sono in continua formazione. In tutti questi organi *linfopoietici* si generano adunque e si moltiplicano i leucociti, i quali fuoriescono da questo tessuto, mediante un meccanismo speciale, per passare nella linfa e nel sangue. Le ghiandole che esplicano la maggior attività durante tutta la vita sono quelle mesenteriali.

La rigenerazione del tessuto linfoide (adenoide) avviene certamente fino in tarda età (Zacharow), se anche in modo limitato. Si vuole da qualcuno che i gangli linfatici si atrofizzino nella tarda età dell'uomo, ciò che però non è dimostrato: si è notato invece che l'atrofia delle ghiandole linfatiche, la quale si riscontra nel marasmo senile, non è una manifestazione speciale di questi tessuti, ma la espressione di disturbi trofici generali, che il più delle volte sono dovuti a fatti di arterio-sclerosi.

L'importanza delle ghiandole linfatiche per l'organismo riesce manifesta *in una serie di processi patologici.*

Si opina che le ghiandole linfatiche, sensibili come sono all'azione delle più varie e numerose cause morbigene, salvino, mediante i processi reattivi che assai facilmente in esse si svolgono, l'organismo da lesioni più gravi; si ritiene infatti che le ghiandole linfatiche funzionino da filtro e arrestino i germi bacterici o i loro prodotti, o neutralizzino la loro azione, o per lo meno ritardino la loro penetrazione nel sangue. Sono queste pure affermazioni che hanno verosimiglianza, ma che almeno per ora si basano su dati sperimentali, incerti, su osservazioni cliniche superficiali.

Le ghiandole linfatiche, poste in vicinanza di focolari infiammatori o di luoghi ove si svolgono processi infettivi, vengono anch'esse colpite dai medesimi processi.

Nella tubercolosi, nella sifilide e in altre malattie, noi troviamo in proposito degli esempi classici. La *diffusione per processo metastatico* dei tumori illustra parimenti la funzione delle ghiandole linfatiche nei processi morbosi.

In casi di carcinoma, di sarcoma, e di altri tumori maligni si distaccano talvolta dal tumore primitivo alcuni elementi cellulari specifici, i quali sono dapprima trasportati dalla linfa, e poi si arrestano nelle ghiandole linfatiche, ove ulteriormente si sviluppano, dando origine a un nuovo tumore.

Anche altre particelle di carattere indifferente, residui degli elementi del sangue, vengono arrestate e conservate nelle ghiandole linfatiche, ma anche in questi casi il tessuto linfoide, che le compone, risente gli effetti di queste sostanze eterogenee, poichè viene alterato, fino all'indurimento del tessuto stesso.

Quando esponemmo (vedi Parte IV, cap. XI) i dati che riguardano le alterazioni dei leucociti del sangue, avemmo più volte occasione di parlare della partecipazione che prendono le ghiandole linfatiche in alcuni processi morbosi, specialmente nella leucemia e nella pseudoleucemia, quindi per tutto ciò rimandiamo il lettore a quanto fu detto allora.

L'*attività proliferativa* delle ghiandole linfatiche dipende dalle *condizioni di circolazione della linfa*. Se la corrente linfatica è normale, se la linfa stessa ha la costituzione fisiologica, allora essa porta al tessuto linfoide che compone le ghiandole, il materiale di nutrizione ed esporta le sostanze ad esso dannose, e così è possibile la rigenerazione degli elementi cellulari del tessuto (Koeppe).

È opinione generale che tutte le ghiandole linfatiche siano capaci di esercitare *funzioni vicarianti*.

Sembra cioè che in seguito all'*estirpazione* di un altro *organo linfatico*, della milza, per esempio, si manifesti l'*ipertrofia* e l'*iperplasia* di molte ghiandole linfatiche, specialmente di quelle retroperitoneali e mesenteriali (Kurlow, Winogradow, Tizzoni).

Ma se questa affermazione è attendibile, non lo è del pari quella dell'iperplasia vicariante di altri elementi ghiandolari linfatici, di cui meno conosciuti e meno costanti sono le dimensioni e il volume normale. In generale non è possibile stabilire dopo l'estirpazione, sia pure di molte ghiandole linfatiche, quale sia la parte che assumono gli altri numerosi tessuti linfoidi dell'organismo, molto affini alle ghiandole, nella funzione vicariante.

In altra parte della presente pubblicazione si tratterà di altre importanti funzioni dei gangli linfatici (vedi Tumori, vol. II).

Dopo i gangli linfatici conviene prendere in esame un altro importantissimo tessuto linfoide, il midollo osseo, cui spetta indubbiamente, come alla milza, una *funzione ematopoietica* (Bizzozero, Neumann).

B. — Il midollo osseo.

Del *midollo osseo* si distinguono normalmente, come è noto, due varietà: il *midollo rosso* e il *giallo*.

Il *midollo giallo* trovasi nell'adulto ed è un prodotto di trasformazione di quello *rosso*. Quest'ultimo aumenta successivamente di volume col crescere e coll'invecchiare dell'organismo, e i suoi elementi cellulari subiscono processi di infiltrazione e di degenerazione grassa, donde il cambiamento di colore.

Una terza varietà di *midollo* è quello *gelatinoso*, che non è altro che una trasformazione del midollo giallo, per effetto di condizioni patologiche (cachessia, o digiuno). Il midollo gelatinoso si può trasformare, riacquistando le sostanze grasse, nuovamente in midollo giallo.

Non è qui che può trovare posto la descrizione particolareggiata della distribuzione del midollo nelle varie parti del sistema osseo, nè la descrizione della struttura istologica di questo tessuto linfoide. Si consultino in proposito i testi d'anatomia, d'istologia e di fisiologia.

Nel midollo osseo esiste un *sistema lacunare* nel quale sono contenuti, oltre diverse varietà di leucociti e di eritrociti, degli elementi cellulari molto caratteristici, che sono: i *megacariociti*, gli *eritroblasti*.

Intorno ai *leucociti* del *midollo delle ossa* si tenne già parola altrove (vedi: *leucemia*), ricordiamo ancora che questi elementi sono rappresentati da numerose varietà (diverse dimensioni, forme del nucleo, struttura del citoplasma), le quali molto probabilmente non sono altro che forme di passaggio o diversi stadi di sviluppo di un unico tipo cellulare.

I leucociti più adulti (cellule midollari) hanno un nucleo polimorfo, spesso multiplo, con scarsa cromatina. Secondo qualche osservatore, nei casi di leucemia, tali elementi passano nel sangue circolante.

I *megacariociti* o *cellule giganti a nucleo centrale in generazione* derivano, secondo Bizzozero, dai leucociti del midollo osseo; sono elementi di un diametro medio di circa 25-45 μ, con un nucleo grande di forma variabile o a ferro di cavallo, nel cui citoplasma si distinguono varie zone (i tipi o varietà del Heidenhain).

Gli *eritroblasti* (Bizzozero) o *eritrociti nucleati* sono per costituzione e forma analoghi ai corpuscoli rossi adulti (anucleati) del sangue; numerosi nel midollo, si presentano in diversi stati di sviluppo, contengono sangue, emoglobina e mai granulazioni citoplasmatiche (Trambusti).

Nei *vari stati morbosi*, specialmente nelle malattie da infezione, spetta molto probabilmente una importante funzione specifica alle numerose varietà dei leucociti del midollo rosso, che hanno pure differente costituzione chimica (Trambusti), ma per ora non è possibile stabilire quale siano coteste funzioni.

Alle cellule giganti o megacariotici (fig. 143) si attribuisce una importante funzione *fagocitaria* sopra i leucociti in via di disfacimento necrotico, non più capaci di funzionare (Trambusti, van der Stricht, Foà).

Un fatto di fagocitosi dei megacariociti è rappresentato nella fig. 144 (Trambusti).

In *alcuni stati patologici:* inanizione, ustioni cutanee, intossicazioni bacteriche, ecc., si osserva il fagocitismo dei leucociti (polimorfi) per opera delle cellule giganti, e contemporaneamente la distruzione del citoplasma dei

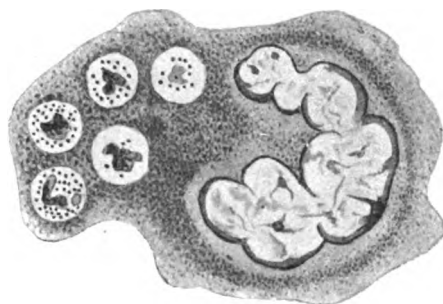



Fig. 143. — *Cellula gigante* del midollo osseo con nucleo in riposo; citoplasma finamente granuloso e differenziato in zone e contenente cinque leucociti in via di degenerazione. Da un preparato di Trambusti. Ingr. 1000 d.

megacariociti e l'avvizzimento del loro nucleo gigantesco, il quale può liberarsi, entrare in circolo e determinare un'embolia dei capillari polmonari (Foà).

Una notevole *funzione delle cellule giganti,* di cui il numero aumenta

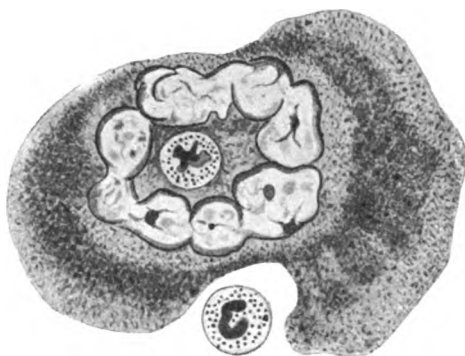



Fig. 144. — *Cellula gigante* che sta per inglobare un leucocita; un altro leucocita si trova già inglobato ed è circondato dal nucleo anelliforme. I due leucociti hanno il nucleo alterato. Da un preparato di Trambusti. Ingr. 1000 d.

dopo ripetuti salassi (van der Stricht, Bambeck e Foà ed altri), è la funzione secretrice. Allora diminuiscono o scompaiono le capacità fagocitiche sopra ricordate.

Il processo della secrezione di queste cellule può venir studiato al microscopio (Heidenhain), tenendo conto dei fenomeni che si presentano nelle dif-

ferenti zone che costituiscono il citoplasma cellulare, ma è completamente sconosciuta la funzione dei prodotti elaborati dalle cellule giganti; si opina ch' essi possono servire alla neoproduzione degli eritrociti (van der Stricht).

La *funzione eminentemente ematopoietica del midollo osseo* si rende oltremodo evidente dopo ripetute emorragie (salassi), perchè allora crescono di numero gli eritroblasti (ematoblasti) in moltiplicazione (mitosi).

Dopo ripetuti salassi avviene perfino che la funzione riproduttiva degli elementi morfologici dal sangue si manifesti là dove il midollo è comunemente poco attivo o inattivo (midollo delle ossa lunghe) (Orth, Foà e Pellacani, Bizzozero e Salvioli).

Si è accennato altrove che, in molti processi patologici nei quali si hanno cambiamenti patologici del contenuto morfologico del sangue, si hanno pure alterazioni nella attività ematopoietica del midollo osseo.

La funzione ematopoietica del midollo osseo, specialmente la sua funzione formatrice degli eritrociti, è attualmente oggetto di ricerche, che hanno ottenuti risultati controversi.

Alcuni opinano (Bizzozero, Paiadino), che gli eritroblasti possano aver origine direttamente dalla trasformazione diretta dei leucociti; questa dottrina non ha trovato molti oppositori.

Da tutte queste osservazioni non è il caso per ora di trarre delle conseguenze per la patologia del midollo osseo.

C. — Il timo.

Il *timo*, di cui i follicoli contengono vasi linfatici di vario volume, ha certamente una funzione analoga o affine a quella dei tessuti linfoidi. È dubbio invece se a quest'organo, che si atrofizza, dopo il primo decennio di vita, spetti una vera funzione ematopoietica. È quasi ignota l'importanza funzionale del timo; è sicuro ch'esso è un organo permanente e indispensabile per quelli animali (rettili, anfibi) che mancano di gangli linfatici (Abelous e Billard), mentre si vide che in alcuni mammiferi privati del timo si hanno disturbi del sistema nervoso, che il più delle volte vengono superati (Tarulli e Lo Monaco).

I cagnolini privati del timo presentano un'anemia transitoria, fino quasi due mesi dopo l'operazione crescono a stento, e tutti i loro tessuti sono di deficiente sviluppo e di poca resistenza (Tarulli e Lo Monaco). I pulcini, di 4 a 5 giorni di età, privati del timo, presentano fenomeni generali dinamici più marcati; molti sopravvivono. Nelle rane sono spiccatissimi i fenomeni di intossicazione.

Nella sifilide, nella tubercolosi, nella leucemia ed in altre malattie costituzionali si segnalarono alterazioni del timo. L'ipertrofia del timo si crede che possa essere causa di turbamenti respiratori (asma).

D. — La milza.

Il più grosso organo linfoide è, fra tutti, la *milza*, ma la sua funzione normale è ancora in parte un mistero.

Dall'esame microscopico degli elementi che compongono la polpa splenica si trae il convincimento che la funzione della milza sia duplice: *ematopoietica* e *ematolitica.*

I. — *Funzione ematopoietica e ematolitica.*

Si deduce che la milza sia un organo *ematopoietico* dalla presenza in essa, negli animali giovani, di eritroblasti accanto ai numerosi eritrociti adulti, e dal fatto che negli animali adulti, in cui nella milza normalmente non si vedono degli eritroblasti (Neumann), si scorgono gli eritrociti nucleati, dopo ripetuti salassi (Bizzozero e Salvioli).

Fra la funzione ematopoietica della milza e quella del midollo delle ossa vi è una certa relazione inversa. Quando il midollo osseo è inattivo (vita intrauterina), e contiene pochi eritroblasti, allora la polpa splenica è ricca di eritrociti nucleati; quando il midollo è in piena energia funzionale (adulto), allora diminuisce la attività ematopoietica della milza, che appare priva di eritroblasti.

Quando, per circostanze anormali dell'organismo adulto, fa d'uopo una rapida riproduzione di elementi formati del sangue, si ridesta la funzione della milza, che ritorna quasi alle condizioni funzionali della vita intrauterina.

La eminente funzione *linfopoietica* della milza va attribuita specialmente ai noduli linfatici del Malpighi. Ciò si può dimostrare con adatti confronti fra il numero dei leucociti contenuti nella vena e nell'arteria splenica (Köllicker e Hirt, Bizzozero e Salvioli). Nel sangue venoso della milza il rapporto fra leucociti e corpuscoli rossi è di circa 1 a 60, nel sangue arterioso di circa 1 a 2260.

La *funzione linfopoietica* della milza viene oltremodo *esagerata* in *molti stati morbosi*, allora essa versa nel sangue circolante abbondantissimi leucociti.

I *megacariociti* proprii del midollo osseo sono nella milza dell'uomo assai scarsi o mancanti.

Dalla polpa splenica, o meglio dai leucociti che la costituiscono, si ricavano con facilità i neucleoproteidi e le differenti sostanze che risultano dalla loro decomposizione (nucleine, basi allossuriche, acido urico).

La *funzione ematolitica* della milza si è dimostrata dalla presenza nella polpa splenica di elementi cellulari di grande volume (cellule globulifere) (inferiore però a quello delle cellule giganti), che contengono nel loro citoplasma residui di eritrociti inglobati. Anche altre cellule con caratteri ameboidi, che vanno considerate quali forme intermedie tra i leucociti comuni e le cellule globulifere, inglobano con facilità detriti cellulari di varia natura, e granuli di pigmento, i quali hanno certamente una origine emoglobinica, donde si conclude che nella milza si decompone anche l'emoglobina.

Queste osservazioni microscopiche intorno alle *capacità ematolitiche* della milza sono confermate da certe analisi chimiche, per le quali si dimostrò la presenza nella milza di una sostanza — un albuminato ferrico — proveniente da trasformazioni della emoglobina degli eritrociti.

Si crede che questi composti organici ferriferi servano poi alla formazione di nuova emoglobina e alla maturazione degli eritrociti; e quindi è probabile che l'infuso splenico abbia in sè prodotti utili o necessari alla rigenerazione del sangue (Gurwitsch, Zelensky, Hüfner).

La grande ricchezza di ferro della milza degli adulti è un fatto ripetutamente dimostrato (Krüger, Labrieque, Tedeschi).

II. — *Modificazioni del volume della milza.*

Il *volume della milza* presenta grandi variazioni, tanto in condizioni fisiologiche che patologiche.

Il *peso* medio di questo organo oscilla nell'uomo sano fra 104 e 298 gr., secondo Vierordt esso è di 171 gr.

Il volume variabile della milza dipende spesso dal suo contenuto sanguigno. Così vediamo aumentare sensibilmente il suo volume, in conseguenza di un'iperemia attiva, durante il periodo digestivo, per ritornare poi al volume solito.

Queste modificazioni di volume della milza e delle ghiandole linfatiche sono in immediata dipendenza dei cambiamenti nel tono delle fibre contrattili dell'organo, le quali risentono azione del sistema nervoso.

In diverse condizioni patologiche e specialmente nelle *malattie da infezione* il volume della milza è soltanto aumentato, e questo aumento dipende dapprima da modificazioni circolatorie, iperemia o stasi, ma più tardi esso è collegato ad una vera iperplasia del tessuto.

III. — *La milza quale organo di difesa.*

Considerando la struttura e la vascolarizzazione della milza, si pensò ripetutamente che questo organo abbia, come altri tessuti linfoidi, la proprietà di agire quasi come un filtro, arrestando sostanze eterogenee sospese nel sangue. Infatti noi vediamo arrestati e trattenuti nella milza elementi di varia natura (pigmenti, carbone, ecc.) e parassiti.

Seguendo la *dottrina fagocitaria* la milza sarebbe un organo di difesa contro i germi infettanti, che siano penetrati nell'organismo, poichè in questo tessuto linfoide abbondano cellule dotate di capacità fagocitiche; ma le più recenti ricerche sperimentali non ci concedono ancora di poter accettare senz'altro questa dottrina.

Non vi è accordo nemmeno sull'influenza che esercita la estirpazione della milza sulle infezioni; alcuni dicono che le infezioni decorrono negli animali privati di milza come negli animali non sottoposti a tale operazione (Kurlow ed altri), altri opinano che gli animali splenotomizzati siano meno resistenti.

È probabile, ma non sufficientemente dimostrato, che la milza produca sostanze atte a *neutralizzare* i prodotti *tossici dei bacteri*, o a conferire l'immunità.

Tizzoni e la Cattani non riuscirono a *immunizzare contro il tetano* animali privati di milza, mentre ebbero buoni risultati con gli animali normali.

IV. — *L'estirpazione della milza e l'agenesia e i suoi effetti per l'organismo.*

L'*estirpazione totale della milza* è stata ripetutamente eseguita sugli animali, e si è così potuto stabilire che *questo organo non è indispensabile alla vita*, poichè la sua funzione è facilmente rimpiazzata dai numerosi tessuti linfoidi dispersi ovunque nel corpo e da vere milze soprannumerarie o accessorie (Foà), che assai frequentemente si ritrovano.

L'*agenesia*, la mancanza congenita della milza, non produce effetti dannosi all'organismo, anche in quei casi in cui non si trovarono milze accessorie (Orth).

Queste osservazioni e i risultati degli sperimenti sugli animali incoraggiarono i chirurghi a praticare la estirpazione della milza nell'uomo in alcuni stati morbosi, in cui si ha, per varie cause, un notevole aumento di volume (ipertrofia) di quest'organo.

Così si praticò questa operazione e con felice resultato in casi di *anemia splenica* degli adulti (che è un'anemia progressiva idiopatica (*oligoemia*) accompagnata da ipertrofia della milza e spesso anche del fegato (Banti 1882)), allorchè però nei malati non si mostravano ancora fenomeni di cachessia

(*edemi, ascite, emorragie*). Nei malati così operati la malattia si arrestò completamente (Banti).

Anche nelle *spenomegalie con cirrosi epatica* la *splenectomia*, se viene praticata prima che intervenga il terzo periodo della malattia, che è caratterizzato dall'ascite, serve ad arrestare l'anemia e il processo indurativo del fegato.

La estirpazione della milza si pratica anche in casi di *tumori maligni*, che si sviluppino in questo organo.

Sebbene ormai questo atto operativo sia entrato nella pratica della chirurgia, non mancano poi gli insuccessi allorchè esso si voglia praticare su malati che presentino la degenerazione amiloide di questo organo o in casi di leucemia (leucemia splenica pura o leucemia splenomidollare), o nella stasi circolatoria dell'organo.

Ulteriori notizie su questi argomenti, come pure sulla etiologia e sulla anatomia patologica delle malattie della milza (splenomegalia e anemia progressiva), si potranno avere consultando la memoria del Banti.

Lo *smilzamento* fatto sugli animali (Ludwig, Mosler, Tizzoni, Kurlow, Dastre e moltissimi altri) ha dimostrato, che gli animali si sviluppano regolarmente e sono capaci di riprodursi.

Nel sangue degli animali smilzati i leucociti diminuiscono relativamente, ma dopo poche settimane le condizioni del sangue ritornano normali, il che vuol dire che gli altri tessuti linfoidi suppliscono la funzione della milza.

In seguito allo smilzamento furono da alcuni descritti nel fegato: aumento di volume, maggior contenuto di ferro (Tedeschi), dei fatti che potrebbero essere interpretati come una compensazione da parte di quest'organo della mancanza della milza, quasi un ritorno del fegato alla funzione ematopoietica di cui godeva nella vita embrionale. Questa ipotesi manca per ora di serio fondamento.

Gli innesti di frammenti di milza attecchiscono abbastanza facilmente (Cecchini e Griffini), e così pure i processi rigenerativi in questo organo si ottengono assai di frequente.

Nella milza si presentano, sebbene di rado, dei tumori (epitelioma primitivo), di cui si tentò pure, talora con successo, l'estirpazione.

Intorno alle affezioni della milza caratterizzate da splenomegalia e anemia progressiva, sull'etiologia (ignota), sulla loro sintomatologia, sulle alterazioni anatomiche della milza e del fegato e sulle condizioni del sangue si consultino le pubblicazioni del Banti.

Appunti bibliografici.

Sui *gangli linfatici* vedi:

FREY, *Untersuchungen über die Lymphdrüsen des Menschen und der Säugethiere*, Leipzig, 1891.

FLEMMING, *Archiv f. mikrosk. Anatomie*, Vol. XXIV.

ZACHAROW (citato da LUKIANOW), *Diss.*, Pietroburgo, 1891 (Alterazioni delle ghiandole linfatiche in età avanzata).

KOEPPE, *Archiv von Du Bois-Reymond*, 1890 (sull'importanza della corrente sanguigna per lo sviluppo delle cellule nei gangli linfatici).

BAYER, *Ueber Regeneration u. Neubildung von Lymphdrüsen*, Prager Zeitschr. f. Heilkunde, Vol. VI.

RIBBERT, *Ziegler's Beiträge*, Vol. VI.

STOEHR, *Anat. Anzeiger*, VI, 1891.

ZEHNDER, *Virchow's Archiv*, Vol. 120.

La letteratura sul *midollo osseo* è molto ricca; ricordiamo qui i lavori fondamentali:

BIZZOZERO, *Sulla funzione ematopoietica del midollo osseo*, Gazzetta med. ital., 1868, N. 46.

Contemporaneamente, sullo stesso argomento, NEUMANN, *Centralbl. f. med. Wiss.*, 1868. — *Archiv f. Heilkunde*, Vol. X.

MONDINO, *Arch. ital. de Biologie*, t. XII.

Molte pubblicazioni sull'argomento si trovano nel periodico *La Cellule* (v. DENYS, DEMARBAI ed altri).

VAN DER STRICHT, *Arch. de biologie*, XII, 1892.

FOÀ, *Festschrift für R. Virchow*, Berlino, 1891.

Si consultino le ricerche di LOEWIT, pubblicate nella *Prager Med. Woch.*, e sotto il titolo *Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe*, Jena, 1892.

LOEWIT, *Ergebnisse der allg. Pathologie*, 1895-1898.

Si consulti la già citata rivista di OPPEL, *Centralbl. f. Pathologie*, 1893.

ARNOLD, *Ueber die Structur der hämoglobinlosen, etc.*, Virchow's Arch., Vol. 144.

TRAMBUSTI, *Ricerche citologiche sul midollo delle ossa, etc.*, Pubblicazioni del R. Istituto superiore, Firenze, 1896.

PUGLIESE, *Fortschr. d. Medizin*, 1897 (sulla funzione delle cellule giganti).

FOÀ, *Ziegler's Beiträge*, 1898 (studi sul midollo osseo).

HOWEL, *Journal of Morphology*, Vol. IV.

Sul *timo* vedi:

BRAUNSCHWEIG, *In. Dissert.*, Dorpat, 1891.

ABELOUS e BILLARD, *Arch. de phys. normale et path.*, 1896.

TARULLI e LO MONACO, *Bollettino della R. Accademia di Roma*, 1896-97.

Sulla *milza*:

HOYER JUN., *In. Diss.*, Strassburg, 1892 (struttura minuta della milza).

KUPFER, *Münchner Med. Woch.*, 1892 (contiene vari dati sullo sviluppo dell'organo).

TIZZONI, *Arch. ital. de Biologie*, 1882 (funzione e riproduzione della milza).

ZEZAS, *Archiv f. klin. Chirurgie*, Vol. XXVIII.

WINOGRADOFF, *Centralbl. f. med. Wissensch.*, 1882 (effetti della estirpazione della milza sugli organi ematopoietici).

TIZZONI, *Archivio per le scienze mediche*, 1884.

TIZZONI e CATTANI, *Centralbl. f. Bacter. u. Parasitenkunde*, 1892.

BURCKHARDT, *Archiv f. klin. Chirurgie,* Vol. XLIII, 1892.

GUWINTSCH, *Inaug. Diss.*, Dorpat, 1893.

DASTRE, *Arch. de phys.*, 1893.

VULPIUS, *Beitr. zur klin. Chirurgie,* Vol. II, 1894 (la letteratura sull'estirpazione della milza anche nell'uomo è completa).

TEDESCHI, *Journal de phys. et de pathol. générale,* 1899.

BANTI, *La Splenomegalia con cirrosi epatica,* Lo Sperimentale, sez. Biologica, 1894, fasc. V-VI. — *Nuori studi sulla splenomegalia con cirrosi epatica,* Policlinico, 1898 (quivi sono citate anche le anteriori pubblicazioni).

GALVAGNI e GUICCIARDI, *Splenomegalia con cirrosi epatica,* Rif. Medica, 1896, Vol. II, n. 26, e Gazz. degli Ospedali, 1897, N. 127.

BONARDI, *Contributo clinico alla conoscenza della Splenomegalia susseguita da cirrosi epatica (Malattia del Banti),* Gazz. degli Ospedali, 1897, N. 1.

SILVA, *Un caso di Splenomegalia con cirrosi epatica,* Rif. Medica, 1896, Vol. II, N. 13-14.

RINALDI, *Contributo alla conoscenza della Splenomegalia primitiva con cirrosi epatica,* Rif. Medica, 1897, Vol. III, N. 1 e seg.

ASCOLI, *Anemia cronica con cirrosi del fegato (Malattia del Banti),* Suppl. al Policlinico, 1897, Vol. III, N. 12, p. 285.

ROQUR et BRET, *Splenomegalie avec cirrhose du foie,* Provence méd., 29 aout, 1896.